FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE DIJON

ANNÉE 1974 N° 56

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU SYNDROME D'ALPORT A PROPOS DE DEUX NOUVELLES FAMILLES

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de DIJON
et soutenue publiquement le 25 OCT. 1974
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
par

AUGUSTIN Marie-Anita
épouse BERNARD
née le 23 Octobre 1947 à PARIS

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE DIJON

ANNÉE 1974 N°

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU SYNDROME D'ALPORT A PROPOS DE DEUX NOUVELLES FAMILLES

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de DIJON
et soutenue publiquement le_____
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
par

AUGUSTIN Marie-Anita
épouse BERNARD
née le 23 Octobre 1947 à PARIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

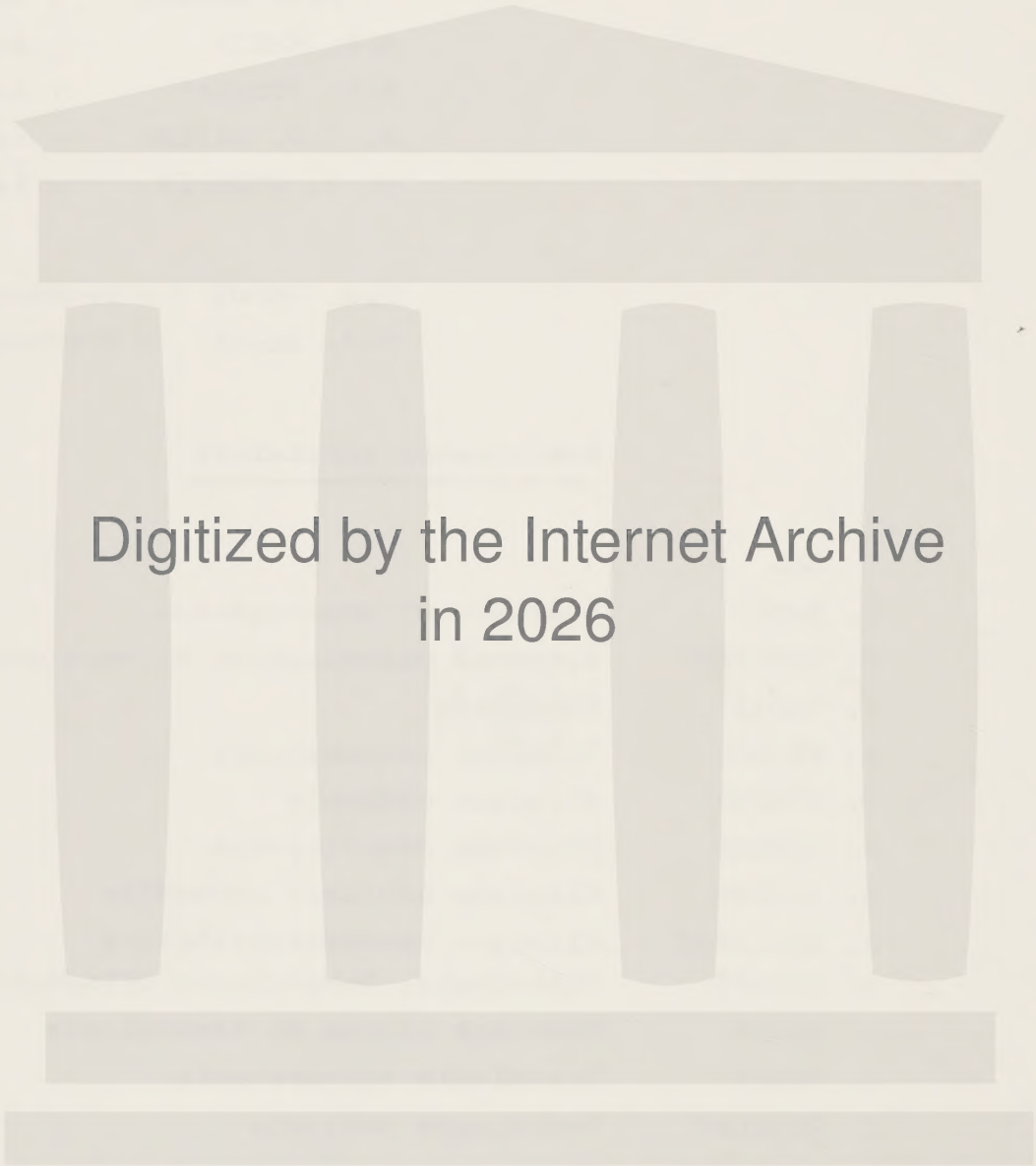
PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J.B. BOUHEY : Doyen
M.A. MARIN : Assesseur
M.R. PUTELAT : Assesseur
M. J.P. DIDIER : Assesseur
M. J. GUERRIN : Assesseur

M.J. GUYOT : Professeur honoraire
M.F. BARON : Professeur honoraire

Professeurs titulaires

MM.	
P. BARRY	Anatomie et organogénèse
F. CABANNE	Anatomie pathologique et carcinologie
P. PADIEU	Biochimie
H. VIARD	Clinique chirurgicale
P. CORTET	Clinique médicale
J. JAHIER	Clinique obstétricale
M. ALISON	Clinique médicale infantile
J. BALLIVET	Clinique neuropsychiatrique
G. RUCART	Histologie, Embryologie cytogénétique
A. MARIN	Médecine légale et toxicologie
C. FERRY	Pathologie chirurgicale
R. PUTELAT	Pathologie médicale
J. KLEPPING	Physiologie
P. GAILLARD	Biophysique
J.B. BOUHEY	Sémiologie médicale


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549827_0006

Professeurs sans chaire

R. MICHIELS	Anatomie pathologique
J. DEDREUX	Biochimie
Cl. KLEPPING	Hépatologie, Gastro-entérologie
M. CARON	Médecine préventive et Santé publique, Hygiène
F. DESTAING	Maladies infectieuses
Mme Y. ROUGET	Parasitologie

Professeur chargé de cours à titre permanent

P. PICHAT	Bactériologie, Virologie

Maîtres de Conférences Agrégés

J.M. AUTISSIER	Anatomie & Organogénèse
B. CAILLARD	Anesthésiologie
J. GUERRIN	Carcinologie
P. AUPECLE	Chirurgie générale
S. BRIET	Chirurgie générale
N....	
J. SALASC	Gynécologie & obstétrique
J.P. FELDMAN	Gynécologie & obstétrique
A. DUZER	Hématologie et Maladies du sang
F. MARTIN	Médecine & Chirurgie expérimentale et comparées, Immunologie
M. GAUDET	Médecine Interne
P. LOUIS	Médecine Interne
G. RIFLE	Néphrologie
A. THIERRY	Neurochirurgie
N...	Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstruction

J.L. NIVELON	Pédiatrie & Génétique médicale
A. ESCOUSSE	Pharmacologie
J.P. DIDIER	Physiologie
L. JEANNIN	Pneumologie, Phtisiologie
J.P. MABILLE	Radiologie, radiodiagnostic
M. WEILLER	
J. Cl. HORIOT	Radiologie, radiothérapie

Professeur associé

W. NOMMAERTZ	Biochimie

Agrégés libres

J.L. CHAPUIS	Dermatologie, Vénéréologie
P.G. MOREAU	Ophtalmologie
R. GAYET	Urologie

La Faculté de Médecine de DIJON déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

JURY DE LA THESE

Président — Monsieur le Professeur P. CORTET

Membres — Monsieur le Professeur M. ALISON
Monsieur le Professeur Ag. M. GAUDET
Monsieur le Professeur Ag. G. RIFLE

A MES PARENTS

A MA FAMILLE

A MON MARI

A MA FILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur P. CORTET

Il nous a fait le très grand honneur d'accepter la Présidence de cette Thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre respectueuse gratitude.

A MESSIEURS LES MEMBRES DE NOTRE JURY

Monsieur le Professeur P. CORTET
Monsieur le Professeur M. ALISON
Monsieur le Professeur Agrégé M. GAUDET
Monsieur le Professeur Agrégé G. RIFLE

Nous les remercions d'avoir accepté d'être nos juges.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ALISON

Une observation a été recueillie dans son Service.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE M. GAUDET,

Il a accepté d'être notre Juge.

Nous le prions de trouver le témoignage de notre profond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE G. RIFLE,

Il a participé à l'élaboration et à la rédaction de nombreux chapîtres de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre sincère gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GAULIARD

Ancien Assistant à la Faculté de Médecine de DIJON

Il nous a inspiré le sujet de ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude.

AU DOCTEUR E. JUSTRABO

Assistante des Hôpitaux de Dijon
Chef de Travaux à la Faculté de Médecine

Nous avons bénéficié de son enseignement.

Elle a participé à l'élaboration et à la rédaction de certains chapîtres de cette Thèse.

Qu'il nous soit permis ici de la remercier.

AU DOCTEUR C. RIFLE

Assistante des Hôpitaux de DIJON
Chef de Clinique à la Faculté de Médecine

Elle nous a aidé dans ce travail.

Qu'il nous soit permis ici de la remercier.

I N T R O D U C T I O N - H I S T O R I Q U E

Depuis la description princeps de VON SAMELSOHN en 1873 (82),la néphropathie hématurique familiale a fait l'objet de nombreuses publications. Les premières antérieures à 1927, s'attachent exclusivement aux manifestations rénales et au pronostic de la néphropathie. Au-delà de 1927, à la suite des travaux d'ALPORT (1) et grâce à l'introduction de nouveaux moyens d'investigation, la définition anatomo-clinique de l'affection se précise. Nous ne rapporterons ici que les principales études qui ont conduit à l'individualisation de la néphropathie hématurique familiale, à la définition d'ALPORT et à la conception d'hypothèses histogénétiques, étiopathogéniques et nosologiques.

I - INDIVIDUALISATION DE LA NEPHROPATHIE HEMATURIQUE FAMILIALE

Successivement, de 1873 à 1902, VON SAMELSOHN (82), DICKINSON (17), KIDD (40), ATTLEE (3), et GUTHRIE (31) décrivent une néphropathie hématurique frappant plusieurs membres d'une même famille. Cette néphropathie héréditaire est associée le plus souvent à une protéinurie. Elle frappe avec une fréquence plus élevée et avec une plus grande sévérité les sujets de sexe masculin dont l'atteinte peut se traduire par l'installation d'une insuffisance rénale chronique, irréversible. De plus elle s'accompagne dans bien des cas d'une surdité de perception ainsi que le signale HURST en 1923 (35).

II - DEFINITION DU SYNDROME D'ALPORT

Dès lors, la néphrite héréditaire avec hématurie, protéinurie et surdité de perception apparait bien comme une entité autonome. Cette conception est admise à partir de 1927, à la suite des travaux d'ALPORT qui reprend et complète les observations de GUTHRIE intéressant 29 membres d'une même famille.

"L'hématurie idiopathique héréditaire familiale "ou "néphrite hématurique héréditaire" ou encore "néphrite hématurique et albuminurique" telle qu'il la définit répond à une néphropathie

héréditaire avec hématurie et protéinurie sans azotémie ni hypertension artérielle, avec atteinte des fonctions rénales, et à une surdité neurogène. Son évolution varie selon les cas et dépend de plusieurs facteurs, dont le sexe. Elle est plus sévère chez les sujets de sexe masculin aboutissant à l'urémie terminale précoce. Par contre, l'affection à une évolution beaucoup plus lente, un pronostic moins sombre, et évolue rarement vers la mort chez les malades du sexe féminin.

En 1961, WILLIAMSON (81) la dénomme syndrome d'ALPORT en l'honneur de cet auteur. La symptomatologie de ce syndrome s'est alors enrichie : parfois des anomalies oculaires diverses à type de myopie sévère, de sphérophakie, de cataracte congénitale ou de lenticône (SOHAR (71); GOLDBLOOM (25); HOWE (33)), des malformations de l'appareil urinaire ; (STURTZ et BURKE (72); un dysfonctionnement cérébral, une hyperprolinémie (SCHAFFER (66), et une ichtyose sont relevés. Plus récemment EPSTEIN (21) a observé des anomalies plaquettaires chez des patients sourds atteints de néphropathie hématurique héréditaire.

Les études anatomiques de WHALEN (79), KRICKSTEIN (43), ROME (62), BETTEZ et BABAI (7), SPEAR (69), DEMINIERE (16), HINGLAIS et GRUNFELD (32) en microscopie optique et surtout électronique relèvent un élément quasi constant, l'épaississement de la membrane basale glomérulaire et la présence de cellules spumeuses au sein du parenchyme rénal.

III - CONCEPTIONS HISTOGENETIQUES ET ETIOPATHOGENIQUES

PERKOFF et collaborateurs (57) en 1951 et 1958 se prononcent en faveur de la transmission de la maladie sur un mode dominant et à pénétrance variable selon le sexe, pour la néphropathie. Ils croient à l'existence d'un gène, récessif, lié au sexe pour la surdité.

De même, Madame NAFFAH (51)estime que la transmission de la tare rénale se fait selon un mode dominant partiellement

-lié au sexe et que celui de la tare auditive est recessif et lié au sexe.

En fait, il semble, à la suite des travaux de PREUS et FRASER (59) que la transmission de la maladie rénale se fasse selon un mode autosomique dominant.

Quoiqu'il en soit, cette tare relèverait de mécanismes encore inconnus : désordre enzymatique (FUHRMANN (23); trouble congénital du développement du néphron (VAN BUCHEM (75); d'un déficit ou d'un trouble ensymatique dans la biosynthèse du collagène (KAUFMAN (39); DEMINIERE (16).

IV - PROBLEMES NOSOLOGIQUES

A côté du cadre délimité de la néphropathie héréditaire hématurique accompagnée de surdité de perception de nombreuses formes de néphropathies héréditaires ont été décrites. On peut distinguer shématiquement :

- Les "néphropathies héréditaires sans surdité" (18) (15). La preuve d'une surdité de perception n'a pu être apportée, tout au moins chez les sujets ayant subi un examen audiométrique.

Les caractères cliniques sont superposables à ceux observés au cours du syndrome d'ALPORT. L'étude histologique apporte une même diversité des lésions glomérulaires, tubulaires et interstitielles (15)ROME et collaborateurs ont décrit des anomalies de la membrane basale glomérulaire et plus particulièrement de la lamina densa. L'étude génétique révèle une transmission selon le mode dominant avec un déficit de fils malades dans la descendance des hommes atteints. Chez certains membres de ces familles la néphropathie évolue vers l'insuffisance rénale. L'évolution étant toujours plus sévère chez l'homme que chez la femme : 27 pour cent des hommes sont morts d'insuffisance rénale contre 7 pour cent des femmes.

- Les "Hématuries familiales, bénignes ou récidivantes" (4), (44), (63), (46).

D'après les études génétiques effectuées par ROGERS et collaborateurs la transmission semble se faire selon le mode dominant autosomique. Les membres de ces familles présentent des hématuries microscopiques, persistantes (63) isolées ou associées à une protéinurie (44). On peut observer des épisodes récidivants d'hématurie macroscopique (4) (44). Cependant, l'évolution de ces néphropathies entraîne peu les sujets vers l'urémie terminale et semble même les épargner de cette échéance. Cette évolution est toute aussi bénigne chez l'homme que chez la femme. ROGERS et collaborateurs trouvent une audition normale. En microscopie optique le rein est normal. L'examen immunopathologique est négatif (46) (63). En microscopie électronique ROGERS et collaborateurs chez plusieurs membres d'une même famille trouvent un amincissement de la membrane basale glomérulaire.

Peut-on admettre que toutes ces hématuries font partie d'un même cadre, le syndrome d'ALPORT, ou entrent-elles dans une autre classification de néphropathie héréditaire ? La difficulté réside en des définitions biologiques et anatomo-cliniques encore insuffisantes. A l'heure actuelle on semble cependant s'orienter vers une définition plus précise du syndrome d'ALPORT. A côté de la surdité de perception, la microscopie électronique nous démontre l'existence d'une atteinte précoce glomérulaire et plus spécifiquement de la membrane basale.

Le but de notre travail n'est pas de faire une revue exhaustive du syndrome d'ALPORT, mais à l'aide de l'analyse de trois sujets appartenant à deux familles, de faire le point des études les plus récentes consacrées à ce syndrome concernant en particulier certains aspects cliniques nouveaux, la morphologie rénale étudiée en microscopie électronique et en immuno-fluorescence, la génétique et la pathogénie de ce syndrome.

O B S E R V A T I O N S

I - FAMILLE G....

OBSERVATION I - Madame G.....Josiane

Histoire Clinique

Madame G.... est née en 1940. Son père est décédé à l'âge de 26 ans de néphropathie. Le grand-père de Madame G.... est mort à l'âge de 75 ans d'un cancer de la gorge. Il aurait présenté des épisodes de protéinurie dont la preuve n'a pu être apportée. La grand-mère ne présente aucune pathologie. Un oncle de Madame G... est décédé à l'âge de 16 ans de néphropathie.

L'histoire clinique débute à l'âge de 9 ans par la découverte d'une hématurie macroscopique avec protéinurie à la suite d'une angine. Madame G... est alors hospitalisée dans un service de Pédiatrie où est retenu le diagnostic de glomérulo néphrite aigue. Cependant la protéinurie ne disparaît pas après cet incident et persiste pendant toute l'enfance.

A l'âge de 20 ans Madame G.... présente une première grossesse interrompue par un avortement spontané au deuxième mois. Nous ne connaissons pas d'autres renseignements sur cet épisode. En particulier nous n'avons pas de résultats sur le taux de la protéinuri

A 24 ans, en 1964 une deuxième grossesse débute. A 6 mois de développement foetal on note une protéinurie de 0,90 /l et une hématurie microscopique à 190 000 hématies/minute. A 8 mois de grossesse la protéinurie est à 2,60 g/l. A ce moment, la malade est hospitalisée. Un déclenchement de l'accouchement est décidé huit jours avant la date présumée du terme.

Madame G... accouche d'une fille de 2,475 Kg. Au moment du retour de couches elle présente une protéinurie à 2,80 g/l. Elle n'a jamais présenté ni hypertension, ni oedème durant la grossesse.

Deux mois plus tard elle est hospitalisée afin de subir un bilan rénal qui révèle une protéinurie oscillant entre 0,20 et 0,80 g/j. La leucocyturie/minute est normale, les hématies/minute sont à 4500. La clearance de l'urée est à 48 ml/mn. La malade quitte le service sans que l'on puisse pratiquer ni fond d'oeil ni audiogramme.

Ensuite elle sera suivie régulièrement par son médecin traitant qui procède à un dosage protéique urinaire trimestriel. Les résultats oscillent entre 0,20 et 1,6 g/l.

En 1968 la malade est enceinte pour la troisième fois. Elle présente dès le quatrième mois une protéinurie oscillant entre 0,8 et 0,9 g/litre, la tension artérielle variant de 130/80 à 150/8 un compte d'Addis à 326 000 hématies/minute. Il n'y a pas de leucocyturie. Au fond d'oeil on ne relève aucun exsudat ni aucune hémorragie. L'accouchement a lieu à terme en février 1969.

A partir de ce moment-là Madame G.... sera suivie régulièrement tant du point de vue clinique, biologique qu'histologique. Elle est donc hospitalisée en mai 1969.

A l'examen la malade présente une tension artérielle à 130/90 mm Hg, un pouls de 72 par minute. L'examen clinique est strictement normal, en particulier on ne note pas cliniquement de surdité. La diurèse est normale, sans brûlure à la miction. Les fosses lombaires sont indolores ; il n'y a pas de contact lombaire à la palpation. Les membres inférieurs sont dépourvus d'oedèmes. L'acuité visuelle est satisfaisante.

Les examens complémentaires

. le bilan sanguin est normal. Il n'y a pas d'anomalies de la numération formule ni dans le bilan de coagulation. Les plaquettes sont normales ainsi que le bilan ionique sanguin.

La créatinine est à 1,9 mg pour 100 ml de plasma, l'azotémie à : 0,31 mg %, la protéinurie est comprise entre 0,20 et 0,80 g/j, les protides plasmatiques sont à : 65 g/l.

. le bilan urinaire

La leucocyturie/minute est à 1200 et l'hématurie/minute de 1200 également. Le pH urinaire est à 5,8. La densité urinaire ne descend pas en dessous de 1,005 en dilution. L'urographie intraveineuse objective une sécretion rénale bilatérale, normale et symétrique.

Histologie

On pratique une biopsie rénale percutanée à l'aiguille qui sera examiné en microscopie optique (Coupes n°L 83). Le fragment contient 4 glomérules. Deux apparaissent histologiquement normaux, le troisième présente un épaississement de la paroi des anses floculaires avec ébauche de synéchies capsulo-floculaires. Le quatrième est pratiquement transformé en pain à cacheter, avec sclérose du flocule et de la capsule de Bowman ; il est par ailleurs entouré d'un cerne de lymphocytes assez dense. Les autres éléments du parenchyme sont peu modifiés. Il existe simplement une fibrose interstitielle systématisée sans remaniements inflammatoires évidents, par ailleurs, aucun histiocyte lipophagique n'est aperçu.

En raison de l'histoire familiale un audiogramme est pratiqué. L'audiogramme tonal, vocal, instrumental est normal, ne mettant en évidence aucun déficit de l'oreille droite ni de l'oreille gauche. L'examen oculaire est normal.

Evolution de l'état de Madame G....

En novembre 1970 elle pèse 67 kilogs, sa tension artérielle est à 135/80 mm Hg, la protéinurie est à 0,35 g/j. Le compte d'Addis montre une hématurie à 7500 par minute.

En décembre 1971 la protéinurie est à 0,60 g/l, le compte d'Addis est subnormal.

En Janvier 1972 son état est toujours stationnaire, la tension artérielle à 110/70 mm Hg. Au cours de l'année écoulée l'albuminurie a varié de 0,20 à 0,40 g/l. Les clearances de l'urée oscillent entre 56 ml par mn et 64 ml par mn. Les clearances de la créatinine varient autour de 111 - 120 ml/mn.

En février 1974 son état clinique est inchangé. La clearance de l'urée est à 81 ml/mn. Le compte d'Addis révèle 26 000 hématies/mn.

L'histoire de Madame G... aujourd'hui âgée de 34 ans a laissé pressentir le diagnostic de néphropathie familiale dès 1969. L'étude génétique nous a permis de préciser l'atteinte de 8 membres sur une famille de 16 membres étudiés. L'association chez certains garçons de la néphropathie et de l'hypoacousie spécifique a orien-

té le diagnostic vers celui de syndrome d'Alport. (Tableau I).

Notre malade ne présente pas d'atteinte auditive mais elle a transmis la néphropathie à sa fille aînée comme nous allons le voir secondairement. L'histologie a simplement révélé des lésions qui ne touchent qu'environ la moitié des glomérules, les autres paraissant normaux. Cette malade a bien supporté deux grossesses. Son état clinique est stationnaire depuis quelques années. Elle conserve une protéinurie entre 0,20 et 0,80 grammes par jour. Les clearances de l'urée et de la créatinine, les épreuves de dilution s'inscrivent dans les limites encore normales.

OBSERVATION 2 - Patricia G... fille aînée de la malade précédente.

HISTOIRE CLINIQUE

Patricia est née le 22 février 1965. Elle présentait un poids de 2,475 Kg.

En 1969, elle est hospitalisée dans le Service de Pédiatrie pour une hématurie. Depuis sa sortie de l'Hôpital, elle est suivie régulièrement en consultation avec sa mère.

EXAMEN CLINIQUE

La croissance de l'enfant s'est effectuée normalement. Elle mesure 1 m 28 et pèse 22 kilos à l'âge de 9 ans. Son développement psychique est normal. L'examen clinique est normal. La tension artérielle est à 100/60 mm Hg.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Entre l'âge de 4 et 8 ans la protéinurie varie de zéro à 0,50 g/24 h et le compte d'Addis montre de 800 à 20 000 hématies/minute. La clearance de la créatinine endogène est à 83 ml/mn. La clearance de l'urée est de 66 ml/mn/1 m^2 73. L'urée est à 0,24 g/l. L'audiogramme pratiqué révèle un scotome autour de la fréquence 4096. L'examen oculaire est normal. La biopsie rénale n'a pas été pratiquée pour des raisons psychologiques. Cet enfant présente donc l'association caractéristique du syndrome d'Alport : atteintes auditive et rénale.

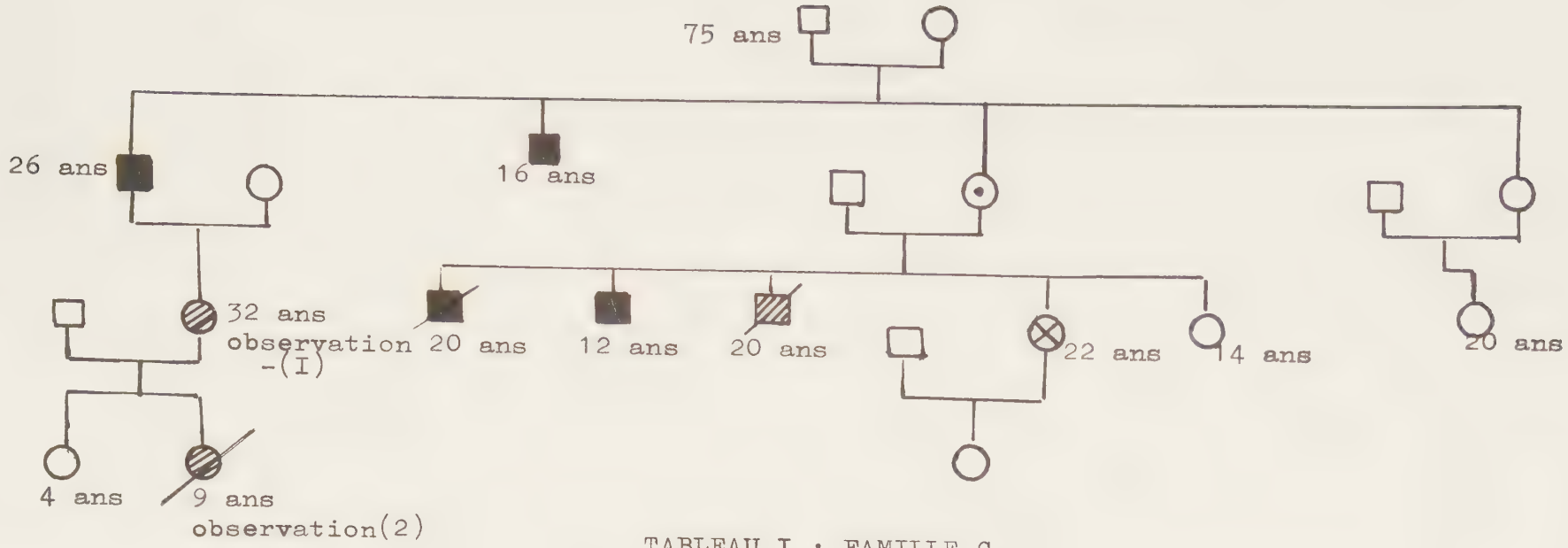


TABLEAU I : FAMILLE G...

sujet féminin sain

sujet masculin sain

protéinurie isolée

sujet atteint de néphropathie

transmettrice saine
non explorée

atteinte de néphropathie

sujet atteint de néphropathie
et de surdité

atteinte de néphropathie
et de surdité

sujet sourd décédé de
néphropathie

II - FAMILLE J.....

OBSERVATION 3 : Patrick J....

Histoire clinique

Patrick est né en 1960. Dans les antécédents personnels on note en 1968 une hépatite virale et en 1969 une scarlatine.

Patrick est l'enfant d'un père que sa mère n'a pas épousé. La mère de Patrick a eu quatre autres enfants avec le père nourricier de Patrick : un garçon né en 1963 en bonne santé et trois filles nées en 1965, 1966 et 1968. La deuxième fillette est atteinte d'un glaucome congénital. Le père nourricier de Patrick est remarié avec une femme qui était l'épouse d'un oncle de Patrick décédé d'insuffisance rénale. Il est né une fille de ce mariage. (Tableau II).

A partir de 1969 Patrick est hospitalisé pour la première fois en novembre 1972 dans le service de Pédiatrie (Professeur ALISON) à la suite d'une hématurie macroscopique accompagnée de lombalgies droites. Trois mois plus tard il est hospitalisé de nouveau pour angine érythémato-pultacée. Quinze jours plus tard il présente de nouveau une hématurie macroscopique accompagnée de violentes douleurs lombaires.

Six mois plus tard, l'enfant est examiné en service d'urologie à la suite d'une nouvelle hématurie macroscopique. A l'examen clinique on ne retient aucune anomalie. D'autre part, il y a absence de température, d'oedème. Les épreuves fonctionnelles à ce moment-là sont normales. L'urographie intra-veineuse est normale

Au mois de novembre 1973, l'enfant est admis dans le service de néphrologie afin de pratiquer une biopsie rénale. A ce moment-là il présente de nouveau une hématurie macroscopique dans un tableau de coliques néphrétiques.

A l'examen clinique on est en présence d'un garçon de 13 ans mesurant 1 m 48 et pesant 38 kg 500, en bon état général apparent. La tension artérielle est à 95/60 mm Hg, au niveau des membres inférieurs il n'y a pas d'oedème. A la palpation rénale on ne trouve pas de contact lombaire.

Du point de vue uro-génital il faut retenir la notion que l'enfant a présenté une énurésie disparue spontanément à l'âge de 4 ans. Depuis 2 ans elle est réapparue. Elle est isolée sans manifestations de brûlures à la miction.

Bilan biologique

- bilan sanguin : est normal. Il n'y a pas d'anomalie numéraire des plaquettes. Le bilan de coagulation est normal.
- bilan rénal : protéinurie nulle, réaction de Brand négative.
- cytologie urinaire : rares hématies, absence de cristaux, quelques cellules épithéliales.
- Compte d'Addis : hématies/minute = 1600, leucocytes/minute = 1300.
- Clearance de la créatinine endogène : 196 ml/mn/1, 73 m2
- Epreuve de concentration-dilution :
  - La fonction de concentration est normale. On obtient une densité de 1,028.
  - la fonction de dilution est perturbée : la densité urinaire ne descend pas en dessous de 1,008.
- Electrophorèse des protéines sanguines et urinaires :

protéinurie nulle

On note une augmentation des alpha 2 macroglobulines et du complément C3 à 216 g % (normale 127 à 167 g %).

L'électrophorèse des protéines sanguines est normale. Celle des protéines urinaires montre un tracé de type glomérulaire sélectif.

. L'audiogramme "révèle une hypoacousie bilatérale de type perception se traduisant à l'audiogramme tonal par un scotome sur les 4 000.

Microscopie optique (Fig.1 à Fig. 3).

- Ponction-biopsie : (coupes n°S 38) Laboratoire d'Anatomie Pathologique C.H.U. - Dijon.

" a ramené un fragment de corticale renfermant 20 glomérules tantôt normaux ou peu altérés, tantôt remaniés par de discrètes lésions de glomérulopathie segmentaire et focale. Six glomérules sont dépourvus de toute anomalie. Deux autres glomérules possèdent une capsule de Bowman tapissée intérieurement par un revêtement parfois hyperplasié.

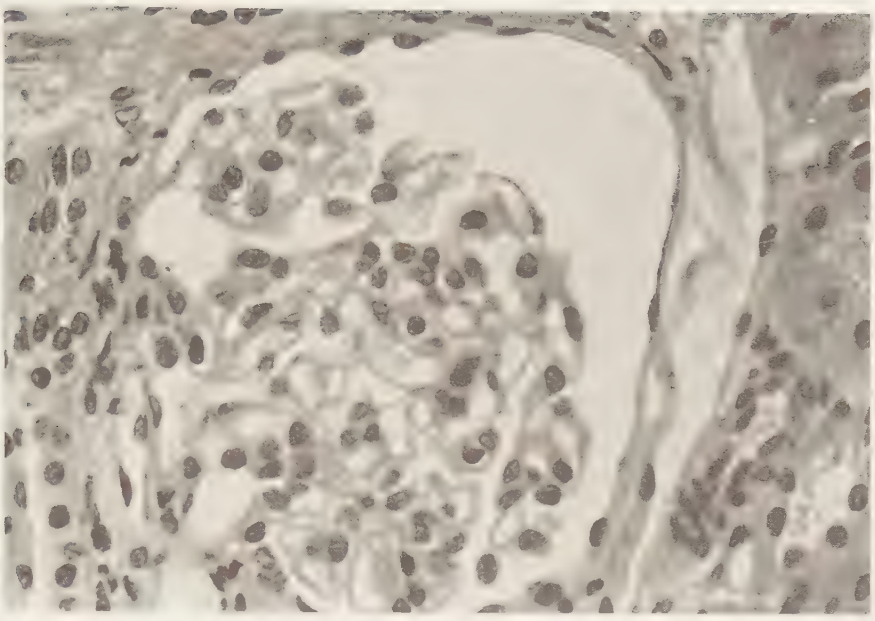


Fig. 1 - Les anses du floculus contractent quelques synéchies avec la capsule de BOWMAN, au voisinage du pôle vasculaire. (observation n° 3, Hemalun phloxine safran GrX100)

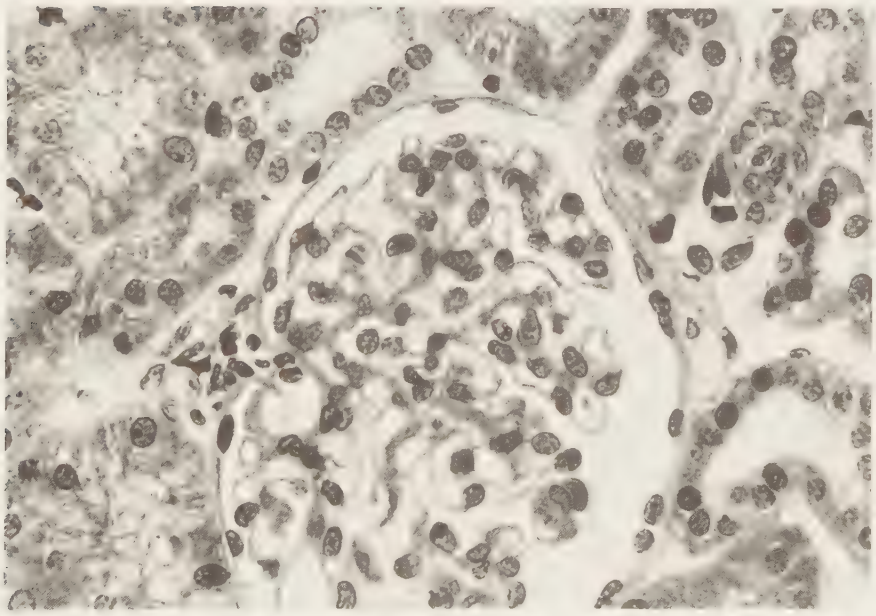


Fig. 2 - Glomérule de morphologie sensiblement normale ne présentant qu'une hyperplasie modérée de ses axes mésangiaux (observation n° 3, Hemalun phloxine safran Gr X 100).

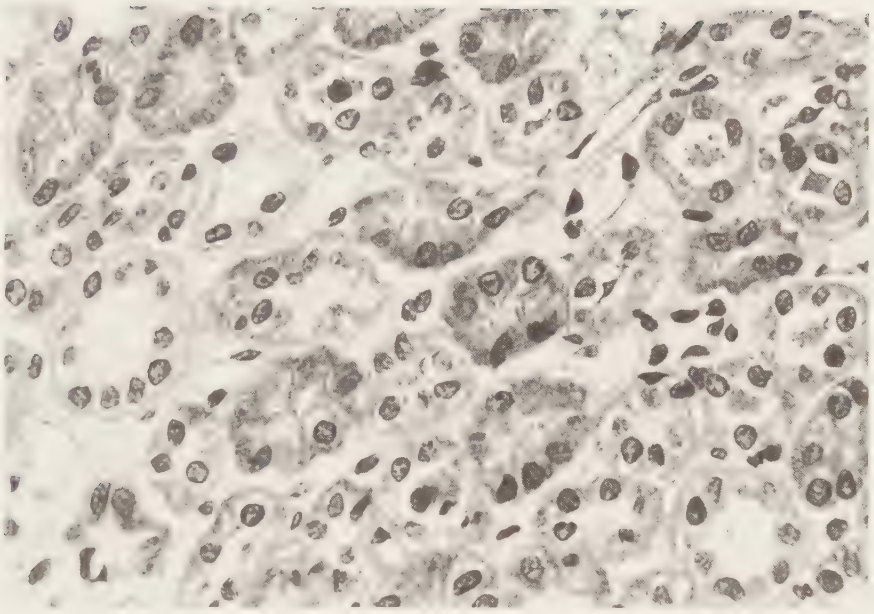


Fig. 3 - Les tubes sont peu modifiés ou discrètement atrophiés (observation n° 3, Hemalun phloxine safran Gr X 75).

Quant aux 12 autres glomérules, leur floculus est formé par des anses capillaires dilatées à la basale épaissie, parfois rigide. Ces anses se fixent sur un mésangium densifié et hyalinisé en certains points. Au niveau de 4 glomérules elles adhèrent à la capsule de Bowman qui présente alors une hyperplasie de son épithélium. L'interstitium est peu ou pas altéré et apparaît infiltré çà et là par de rares éléments lympho-histiocytaires. Il entoure des tubes le plus souvent normaux ou rarement dilatés et quelques artérioles à l'endothélium turgescent"

• Examen en immuno-fluorescence

Le fragment a été fixé selon la technique de Sainte Marie et les coupes ainsi obtenues ont été traitées par les sérums anti IgA anti Ig G, anti Ig M, anti β_1C globuline, anti fibrinogène et anti-albumine.

Aucune fixation spécifique n'a été observée.

• Microscopie électronique

Le fragment de corticale prélevé par biopsie percutanée est débité en blocs de 1 mm3. Ces blocs sont fixés dans du glutaraldéhyde à 4 % dans un tampon de cacodylate de sodium. Par la suite, ils sont soumis à une post-fixation à l'acide osmique et deshydratés. Enfin, ils sont inclus dans de l'araldite. Des coupes ultrafines sont réalisées avec un ultra-microtome LKB. Celles-ci sont contrastées selon la technique de REYNOLDS et sont examinées avec un microscope électronique HITACHI 7 S.

L'analyse ultra structurale confirme et précise les données précédentes. La Chambre de filtration des glomérules est fréquemment comblée par des cellules épithéliales tuméfiées. Ces cellules, aux pédicelles parfois fusionnés, possèdent un cytoplasme abondant, riche en citernes ergoplasmiques. Elles renferment d'assez nombreuses vacuoles au contenu de densité électronique variable.

Elle se fixent sur une capsule de Bowman nettement densifiée. Elles recouvrent ou s'étalent également sur la membrane basale plus ou moins altérée des anses capillaires du floculus. Cette basale apparaît tantôt mince et régulière, tantôt modérément épaissie. Elle est alors faite d'un matériel grisâtre hétérogène se confondant avec la substance membranoïde mésangiale parfois hypertrophiée. Elle

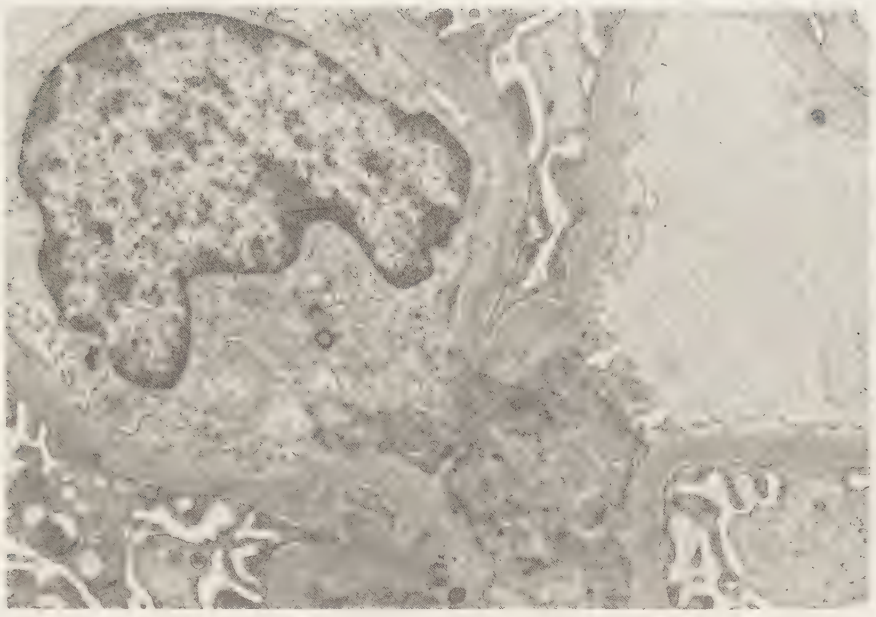


Fig. 4 - La membrane basale des anses capillaires est discrètement épaissie et la substance mésangiale membranoïde modérément augmentée (observation n° 3, Gr X 6000).

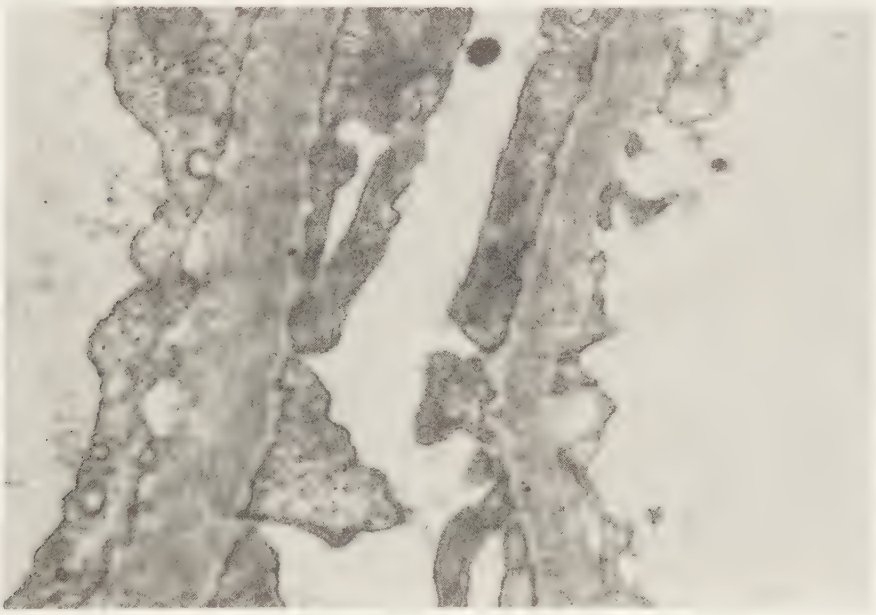


Fig. 5 - Membrane basale irrégulièrement épaissie, tapissée par des podocytes aux pedicelles fusionnés (observation n° 3, Gr X 14050).

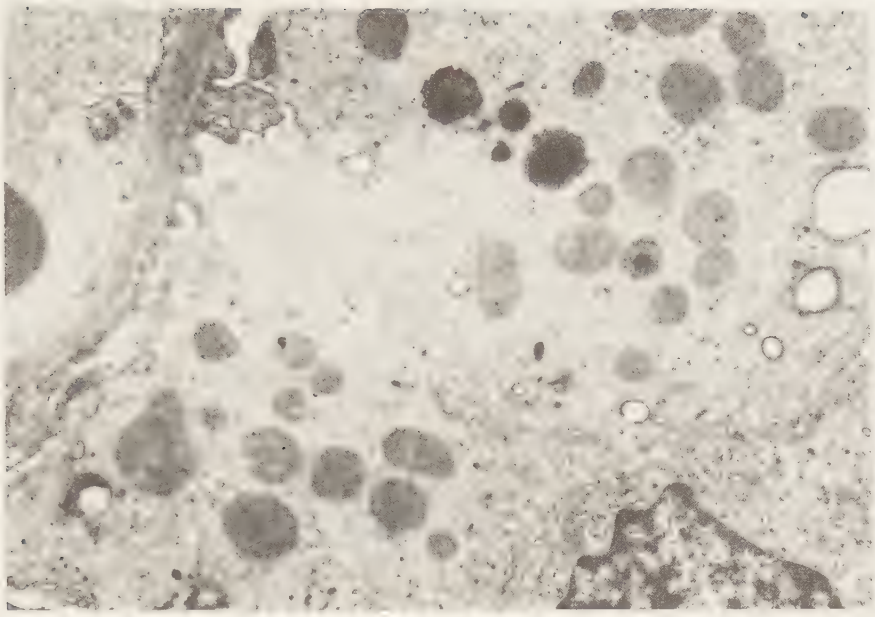


Fig. 6 - Les podocytes au cytoplasme tuméfié renferment des vacuoles au contenu électroniquement dense ou optiquement vide. Leur surface est hérissée de microvillosités (observation n° 3, Gr X 5000).

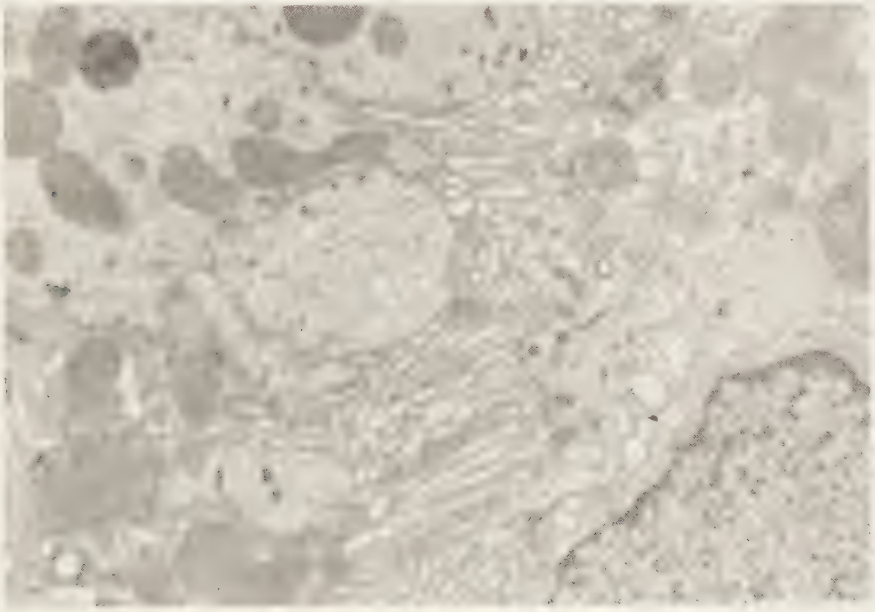


Fig. 7 - Lumière d'un tube proximal comblé par des débris cellulaires (observation n° 3, Gr X 6000).

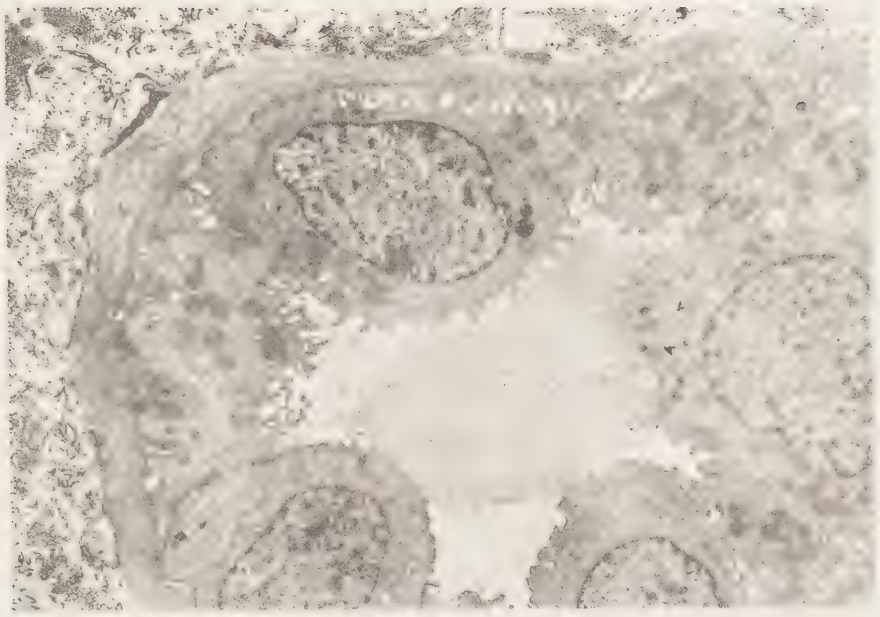


Fig. 8 - Tube distal de morphologie sensiblement normale (observation n° 3, Gr X 2000).

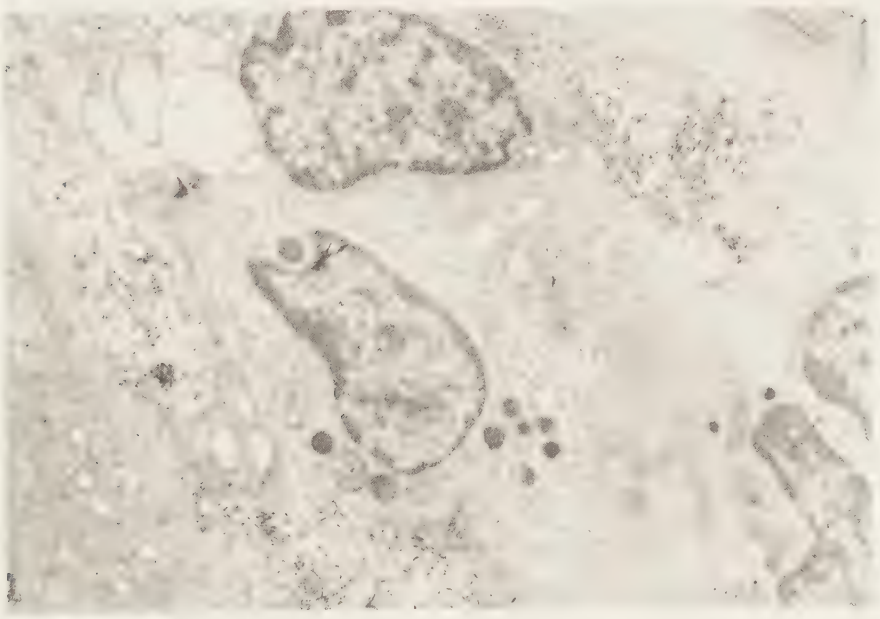


Fig. 9 - Cellules spumeuses au sein de l'interstitium (observation n° 3, Gr X 7000).

est doublée intérieurement par des cellules endothéliales normales.

Par ailleurs, les tubes sont diversement lésés. Les tubes proximaux sont les plus atteints : leur bordure en brosse est dissociée et leur lumière est obstruée par de nombreux débris cellulaires contenant de nombreuses vacuoles. Les tubes distaux pour leur part sont circonscrits par une basale en général épaissie.

L'interstitium de voisinage renferme çà et là des petits îlots de cellules spumeuses, au cytoplasme clarifié également pourvu de nombreuses vacuoles. On retrouve parfois des vacuoles dans le cytoplasme des cellules de l'intima des artérioles. (Fig. 4 à Fig. 9).

En conclusion,

Nous sommes en présence d'un garçon de 14 ans ayant présenté plusieurs épisodes d'hématurie macroscopique et de protéinurie découverts à la suite d'une angine. L'existence d'une surdité de perception, d'antécédents familiaux d'insuffisance rénale et la présence d'altérations de la membrane basale au niveau des glomérules permettent d'affirmer le diagnostic de syndrome d'Alport.

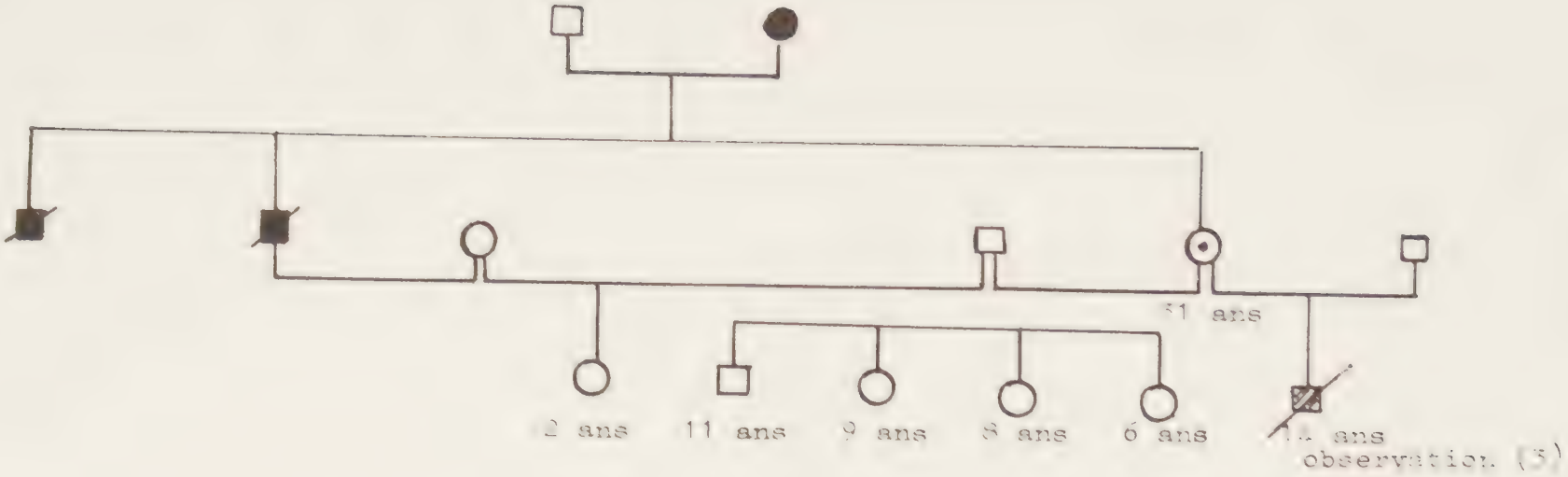


TABLEAU II - FAMILLE J....

sujet de sexe féminin sain

sujet de sexe masculin sain

transmettrice non explorée

sujet masculin atteint de néphropathie

sujet de sexe féminin décédée de néphropathie

sujet de sexe masculin sourd décédé de néphropathie

E T U D E C L I N I Q U E

I - LA NEPHROPATHIE

A - Circonstances de découvertes

a) En fonction de l'âge et du sexe.

En principe le diagnostic est porté au cours des deux premières décades de la vie avec une prédominance au cours des dix premières années. Certains cas ont été découverts chez des nourrissons (37) . L'âge de la découverte est indépendante du sexe des sujets.

b) Modalités de découverte

- Le plus souvent la découverte d'une protéinurie et/ou d'une hématurie microscopique s'effectue lors d'examens systématiques (24).

- La découverte s'effectue parfois au cours d'une enquête génétique.

- L'hématurie macroscopique est aussi une cause fréquente de découverte de la maladie (observation personnelle n° 3).

- Parfois le diagnostic est orienté à la suite de consultations pour troubles divers tels que : troubles mictionnels ou énurésie (9) ou bien pour des douleurs lombaires (57), ou encore pour des céphalées et des lipothymies au moment des poussées d'hématuries (74).

- La surdité : est rarement la cause de la découverte. Quand elle oriente la voie du diagnostic c'est toujours avec la note de l'atteinte rénale familiale.

- La symptomatologie clinique oriente parfois vers les diagnostics erronés : c'est le cas des hématuries macroscopiques et des protéinuries survenant après un épisode infectieux des voies aériennes supérieures qui peuvent faussement faire porter le diagnostic de glomérulonéphrite aigue (nos observations 1 et 3) ou de glomérulopathie segmentaire et focale.

B - Les Symptômes

1°) L'hématurie

C'est le symptôme biologique le plus fréquent. On la rencontre chez 83 % des hommes et chez 76 % des femmes (15).Elle

peut être macroscopique évoluant par crises de durée variable mais brève. Comme dans notre cas n° 3. On constate une émission hématurique dans un riche contexte clinique de douleurs abdominales à type de colique néphrétique, puis tout rentre dans l'ordre pour quelques semaines ou quelques mois et parfois même, comme dans le cas de Madame G... pour de nombreuses années.

Cependant, dans la plupart des cas elle est microscopique, subissant des poussées spontanées ou favorisées par différents éléments tels que : efforts physiques (8) ; infections ou épisodes infectieux des voies respiratoires supérieures (83), par les grossesses. Ces différents facteurs ne sont pas admis par tous les auteurs et notamment WILLAMSON s'y oppose (81).

2°)La protéinurie

Elle ne représente pas le signe le plus constant mais le plus souvent c'est grâce à elle que l'on découvre l'affection. Parfois, elle est le seul signe urinaire (16 % chez les hommes et 21 % chez les femmes) (15). Elle est souvent associée à l'hématurie les deux étant souvent découvertes ensemble. La protéinurie peut aussi bien précéder l'hématurie que lui être secondaire. Elle est rarement abondante sauf dans deux cas (34) ; variable chez un même sujet. Elle peut diminuer avec le repos. (8).

La protéinurie est souvent absente ou minime chez l'enfant (64). Chez l'adolescent et l'homme adulte la protéinurie devient nette. Le syndrome néphrotique a longtemps été considéré comme rare (56). En fait, depuis il a été décrit à maintes reprises (11) (13) (39) (41) (60). Dans leur étude GRUNFELD et HINGLAIS trouvent 40 % de syndrome néphrotique parmi leurs malades. Sa découverte peut être simultanée ou postérieure à celle de l'hématurie (5).

3°)La leucocyturie - pyurie

constitue le troisième élément biologique qui ne semble jamais se manifester isolément. Il est accompagné d'hématurie et/ou de protéinurie. Dans un tiers des cas la leucocyturie serait liée à une

infection urinaire, le plus souvent asymptomatique. PERKOFF et collaborateurs ont réalisé deux études : la première porte sur 43 pyuries avec seulement 17 urocultures positives ; la deuxième porte sur 49 pyuries mais comporte 37 urocultures positives. Malgré ces résultats la majorité des auteurs considèrent qu'elles sont la conséquence d'une infection surajoutée (15) (39) (60).

Nous n'avons pas observé d'infection urinaire chez nos trois patients.

C) Evolution

L'évolution du Syndrome d'Alport est en général grave ; un sujet sur quatre meurt d'insuffisance rénale chronique (15).

.L'évolution est plus sévère chez les hommes atteints, aboutissant généralement à l'urémie terminale. Le stade final se produit le plus souvent entre 15 et 25 ans (15)
TISHLER (73) constate que, dans une famille donnée, l'âge du décès ou de survenue de l'insuffisance rénale est quasiment constant chez les hommes atteints au cours des générations successives. L'urémie terminale peut apparaître soit plus tôt, soit plus tard (73). Dans dix familles étudiées par TISHLER ce stade terminal est atteint entre 33,5 ans et 52, 5 ans. Toutefois dans certaines familles la néphropathie des sujets de sexe masculin est peu ou pas évolutive (60) même chez des hommes atteints de surdité (13). MULROW et collaborateurs rapportent l'observation d'un homme transmetteur de la maladie, sans anomalie urinaire ni auditive décelable.
De notre étude il ressort également une gravité de la maladie chez les sujets de sexe masculin. Dans la famille G... 4 hommes sont décédés d'urémie avant l'âge de 30 ans.
Egalement dans la famille de Patrick, les deux sujets de sexe masculin sont décédés à 25 ans ; l'enfant lui-même âgé de 13 ans souffre de crises hématuriques fréquentes et sa fonction rénale se dégrade progressivement.

. Chez la femme l'évolution est différente, seulement 10 % des femmes atteintes meurent d'insuffisance rénale après une durée d'évolution variable. Dans la famille décrite par ALPORT (1) deux femmes atteintes de néphropathies sont mortes une à 69 ans et l'autre

à 83 ans. Cette insuffisance rénale chronique, après 50 ans, peut être associée à une hypertension artérielle modérée (32). Ces insuffisances rénales chroniques n'ont pas de caractère clinique singulier. Dans une famille étudiée par ALPORT trois femmes ont connu une évolution précoce d'insuffisance rénale évolutive aboutissant à l'urémie (1) . CHAPPEL et KELSEY (10) rapportent également une évolution analogue.

Les femmes dans nos familles présentent une néphropathie stable se maintenant longtemps à un niveau compensé. C'est le cas de Madame G... maintenant suivie depuis de nombreuses années. Elle a dépassé l'âge de 30 ans.

INFLUENCE DE LA GROSSESSE

D'après l'étude des arbres généalogiques la grossesse ne semble pas entraîner d'évolution gravissime. Les femmes atteintes ont de nombreux enfants. Dans notre étude elles en ont respectivement 4 d'un côté et deux d'un autre. Madame DELEPIERRE dans sa thèse rapporte le cas d'une indochinoise qui a eu 10 enfants sans pour cela connaître d'insuffisance rénale aigue ou terminale.

Dans la littérature on ne rencontre pas beaucoup d'observations rapportées. Certains éléments du syndrome d'ALPORT semblent plus particulièrement être concernés par la grossesse.

L'hématurie semble être plus importante, plus massive au cours de la grossesse.

Madame G... au cours de sa première grossesse en 1964 attire l'attention sur elle après de nombreuses années de silence. En effet, elle attendait un enfant et les comptes d'Addis révélaient une hématurie dépassant les 100 000 hématies/minute et même avoisinant les 200 000 hématies/minute. Un an après cette première grossesse l'hématurie n'était plus que de 4500 hématies/minute. Par la suite elle baissa encore sensiblement.

En 1968, au cours de sa deuxième grossesse dès le 4 ième mois on note de nouveau une élévation de l'hématurie, avoisinant à ce moment là 326 000 hématies/minute. Après l'accouchement l'hématu-

rie microscopique diminue retrouvant un niveau subnormal à 1200 hématies/minute. Depuis lors elle se maintient à des taux identiques.

La leucocyturie ne semble pas influencée par la grossesse (observation personnelle)

Par contre, la grossesse peut augmenter le taux de la protéinurie. CASSADY et collaborateurs l'ont décrite minime pouvant apparaître ou augmenter au cours des grossesses et pouvant entraîner des accidents gravidiques (8)états pré-éclamptiques (9) toxémie gravidique (72), syndrome néphrotique (11) pouvant précipiter l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale.

SCHNEIDER a noté 5 grossesses sans incident (67). WOOD et KNIGHT n'ont noté aucune pathologie chez deux mère porteuses de la tare(83).

Madame G... dès le 6 ième mois de sa première grossesse présentait une albuminurie à 0,90 g/l. Au 8 ième mois elle était chiffrée à 2,60 g/l. Deux mois après la grossesse on la trouvait égale à 2,80 g/l. Un an après elle n'était plus que de 0,20 à 0,80 g/l Au cours de la deuxième grossesse l'albuminurie oscilla entre 0,80 et 0,90 g/l. Après la grossesse jusqu'à notre étude elle fut suivie régulièrement tous les trois mois et les chiffres montrent une oscillation entre 0,20 et 0,40 g/l. La protéinurie est donc influencée défavorablement au cours de la grossesse, retrouvant le niveau antérieur dans les mois qui suivent l'accouchement.

La fonction rénale ne semble pas aggravée

Après son premier accouchement, dans les premiers mois suivants il fut pratiqué une clearance à la créatinine qui révéla un chiffre de 64 ml par minute. Après son deuxième accouchement et depuis lors, une par an est pratiquée systématiquement. Il n'y a pas d'aggravation, les valeurs restant dans des limites proches de la normale (80 ml/mn).

Il semble donc que la grossesse perturbe l'équilibre de la maladie pendant quelques mois surtout au niveau des principaux éléments biologiques, hématurique et protéinurique.

La grossesse cliniquement est bien tolérée permettant, dans notre cas, de mener une existence normale. Tout semble rentrer

à un niveau identique ou légèrement supérieur dans l'année qui suit la fin de la grossesse.

. GRUNFELD et HINGLAIS devant l'impossibilité de prédire chez certains adolescents l'évolutivité de la maladie ont suggeré de tenir compte des altérations de la membrane basale en microscopie électronique. Quand on trouve des lésions importantes de la membrane basale ont peut prédire une évolution péjorative à court terme. Récemment GABOARDI (24) par l'étude de 13 biopsies examinées en microscopie électronique apportent des arguments à cette hypothèse. Il observe une progression rapide des altérations de la membrane basale chez les hommes alors qu'elles restent stationnaires chez les femmes. Chez ces dernières il ne trouve que des épaississements non spécifiques de la membrane basale de la capsule de Bowman et des tubules. Chez certains hommes l'évolution fut rapide avec progressivement atteinte glomérulaire, interstitielle puis atrophie rénale.

II - LA SURDITE

est le deuxième élément du syndrome.

1°)Age de découverte

Elle est en principe découverte avant l'âge de 15 ans dans 75 % des cas. JOHNSON l'a découverte à l'âge de 2 ans chez un de ses patients. Le plus souvent les examens audiométriques ne sont pratiqués que tardivement au cours de l'évolution (25). Parfois même certains sujets sont décédés avant d'avoir subi un contrôle de leur niveau d'audition ; ceci permet de penser que l'âge de découverte pourrait être plus précoce.

2°) Fréquence

L'atteinte auditive semble moins fréquente que la néphropathie mais la fréquence paraît variable d'une famille à l'autre. Dans le sexe masculin la surdité et la néphropathie sont associées dans 57 % des cas et dans le sexe féminin cette association se rencontre dans une proportion de 24 % (15). La surdité apparaîtrait constante chez l'homme pour GOLDBLOOM et collaborateurs (25) si les audiogrammes pouvaient être pratiqués chez les hommes porteurs de néphropathies.

Dans la famille J... nous n'avons pu réaliser une enquête suffisamment importante pour déboucher sur des conclusions.

Dans la famille G... la surdité se manifeste dans les deux sexes, avec semble-t-il une prédominance pour les sujets de sexe masculin.

3°) Mode de découverte

Le plus souvent on la reconnaît lors d'une enquête ou d'un bilan de néphropathie. Quelquefois elle a été mise à jour en raison même de son importance.

4°) Caractère de cette surdité

Le plus souvent elle est discrète, cliniquement inapparente portant au début sur les hautes fréquences et respectant la zone conversationnelle.

Les études audiométriques montrent qu'il s'agit d'une surdité de perception, portant le plus fréquemment sur les sons aigus, de fréquence élevée. L'examen audiométrique est indispensable pour en affirmer la réalité.

La jeune Patricia G... et Patrick Y... présentent eux aussi une hypoacousie de surdité avec scotome au niveau des 4000 herz.

5°) Evolution

L'évolution de l'atteinte auditive est mal connue. Pour PERKOFF et collaborateurs elle serait progressive. Pour JULIEN (38), MARIN (45), GUERRIER (30) la gravité s'accentuerait lors des poussées de protéinurie et d'hématurie. Chez certains sujets elle apparaît peu évolutive et pour certains auteurs la surdité s'aggraverait jusqu'à ce qu'elle atteigne la zone conversationnelle. Leur présence signe un pronostic péjoratif (PERKOFF).

Madame DELEPIERRE a constaté dans sa thèse à partir des données de la littérature que 57 % des sujets de sexe masculin avaient une surdité associée à une atteinte rénale et que sur 186 hommes sourds 40 % meurent et que sur 136 hommes non sourds 29% meurent tôt.

De même dans le sexe féminin la surdité est associée dans 24 % des cas à une atteinte rénale. Sur 66 femmes sourdes 16 % des femmes meurent jeunes et 9 % des non sourdes ont évolué vers l'urémie terminale.

Ceci implique que la présence de la surdité soit liée à une sévérité plus importante de l'atteinte rénale. La signification pronostique péjorative de la surdité est identique dans les deux sexes (DELEPIERRE). L'évolution sera mieux connue maintenant que ces gens ne meurent plus d'insuffisance rénale chronique.

III - LES LESIONS OCULAIRES

Les premières anomalies furent décrites en 1954 par SOHAR(71)

1°)Age de découverte

Les anomalies oculaires sont de découverte assez tardive, rarement durant la première décade de la vie selon DUBACH.(19)

D'après GREGG elles seraient progressives.(28)

2°)Sexe du sujet

Il n'est jamais fait allusion au sexe des sujets dans les anomalies décrites. Il semble qu'il n'y ait pas d'atteinte préférentielle en regard de l'un ou l'autre sexe.

3°)Caractères des lésions oculaires :

En général ce sont des atteintes du cristallin, le modifiant dans sa forme et dans sa transparence. FAGGIONI et collaborateurs ont retrouvé 40 localisations cristalliniennes sur 290 cas de syndrome d'ALPORT soit une fréquence de 13,7 %.

La première anomalie décrite fut la sphérophakie non retrouvée par la suite.(71)

Ensuite le lenticône fut décrit à son tour à la fois antérieur et postérieur. Le lenticône antérieur semble plus souvent rencontré que le lenticône postérieur. Dans quelques cas les deux anomalies associées ont été rencontrées. Cependant le lenticône reste relativement peu fréquent. ARNOTT et ses collaborateurs en ont recensé 42 cas dans la littérature au cours et en dehors du syndrome d'ALPORT.(2) On ne connait pas le lenticône isolé, sans néphropathie, contrairement à la surdité.

Cette anomalie entraîne des troubles de la réfraction oculaire et une diminution de l'acuité visuelle.

CASSADY a décrit des myopies.(8)

CHAPTAL, MYERS(11) (50) ont rencontré des rétinites pigmentaires.

D'autres anomalies furent encore décrites à titre de scotomes avec fond d'oeil ponctué, de décollement rétinien, de nystagmus congénital.

I V - LESIONS DIVERSES

1°) Anomalie sanguine

La crase sanguine a été peu étudiée. Quand elle a été faite des anomalies ont parfois été rapportées.

Récemment, des anomalies plaquettaires ont été décrites par GOODMAN et collaborateurs dans deux familles atteintes de néphropathie héréditaire accompagnée de surdité dont ils rapportent les observations de trois sujets.

L'attention des auteurs fut attirée chez le premier patient par l'apparition d'épistaxis à l'âge de 5 ans. Devant des épisodes répétés et les résultats des analyses sanguines (taux bas des plaquettes) il fut porté le diagnostic de purpura thrombocytopénique. Il fut également pratiqué une splénectomie. Mais les épistaxis se renouvellent et c'est à l'âge de 18 ans que fut réalisé un bilan rénal complet où fut effectué le diagnostic, orienté par la découverte d'une surdité.

Le deuxième cas est une jeune fille, soeur du patient précédent, qui attire l'attention par sa pâleur. On découvre une anémie accompagnée de thrombocytopénie. On porte le diagnostic d'anémie hémolytique idiopathique. On la traite par transfusions de nombreuses années. C'est également l'échec de la thérapeutique qui oblige à réaliser un bilan complémentaire.

Le troisième patient "souffre" lui d'ecchymoses multiples. Il fut effectué le diagnostic d'anémie hypochrome avec un taux de plaquettes à 18 000.

Ces différents patients ont toux reçu des corticoïdes associés à d'autres thérapeutiques.

Tous les traitements furent inefficaces. Les auteurs ont étudié plus particulièrement cette nouvelle anomalie du syndrome d' ALPORT que sont les modifications plaquettaires. Ils ont exploré la crase sanguine et la moelle osseuse.

Dans une deuxième famille ils décrivent deux sujets "suspects" de manifester un syndrome d'ALPORT. Ils présentent des

infections rénales et des glomérulonéphrites à répétition. Un sujet présente un taux de plaquettes à 43 000 et une légère protéinurie. Chez les parents il ne fut retrouvé aucune anomalie.

a)La crase sanguine :

Dans le sang périphérique on trouve des plaquettes de grande taille (4 à 9)Certaines dépassent les neutrophiles en taille. Peut-être plus important que leur morphologie anormale est le fonctionnement anormal des plaquettes chez tous les patients.étudiés. Les temps de saignement sont éminements prolongés ; la thrombocytopénie est en moyenne de 25 000/mm3. Deux des patients étaient anémiques. L'anémie du premier était le résultat d'une déficience en fer secondaire à une perte sanguine au niveau gastro-intestinal ; dans l'autre, l'anémie était probablement le résultat d'une combinaison d'urémie et de perte de sang menstruel. Chez tous les patients étudiés les plaquettes n'adhèrent pas aux billes de verre, mais le caillot de rétraction est normal. Cependant bien que l'activateur de coagulation des plaquettes soit libéré par la congélation et la décongélation l'utilisation du facteur 3 par les plaquettes est affaiblie quand le kaolin ou l'A.D.P. est employé. L'agrégation des plaquettes in vitro en réponse au collagène et à l'épinéphrine est aussi défectueuse L'A.D.P. peut induire l'agrégation des plaquettes mais les agrégats sont tout à fait instables et prématurément dissociés si la concentration d'A.D.P. est basse. Ces agrégations défectueuses peuvent être partiellement expliquées par la découverte de quantités anormalement basse de nucléotides libérés par les plaquettes après exposition à une suspension de collagène.

Le taux d'A T P contenu dans les plaquettes des 3 patients étudiés est 2 à 3 fois supérieur à la concentration existant dans des plaquettes de taille normale.

Après incubation d'une heure l'A.T.P. contenu dans les plaquettes des patients tombe de 17 à 29 pour cent alors qu'il chute de seulement 6 pour cent dans les plaquettes de douze sujets contrôlés Parce que la glycolyse est considérée comme une source importante de production énergétique dans les plaquettes, une interprétation de ces deux anomalies : perte excessive d'A.T.P. et taux initialement bas de la concentration d'A.T.P. est une diminution de la glycolyse. Une autre possibilité est un défaut de la stabilité de la membrane

dûe à la perte d'A.T.P. ou une réduction dans le stock total des nucléotides libérales.

b) étude génétique et conclusion :

En conclusion les aspects génétiques de ces familles ne sont pas entièrement définis. Dans la première famille les membres de deux générations successives sont tous atteints et l'anomalie paraît être transmise sur le mode dominant, probablement apparaissant comme une nouvelle mutation chez les hommes décédés. Dans la famille G... les deux membres touchés appartiennent à la même fratrie. Aucun des parents n'a de maladie plaquettaire et rénale démontrée, en dépit de l'histoire douteuse de la surdité sévère. Les groupes sanguins des deux parents et de leur fille ont été examinés et aucune preuve de paternité irrégulière n'a pu être trouvée. Pour compliquer, la fille âgée de trois ans et demi a seulement une maladie plaquettaire. A présent, il n'y a aucune preuve de complication rénale et les auteurs n'ont pas voulu pratiquer une biopsie rénale. Cependant des études audiologiques indiquent une perte de la haute fréquence de l'audition sensorielle et cela peut présager l'apparition d'une atteinte rénale.

- Autres lésions

D'autres anomalies ont été rapportées dans les mêmes fratries présentant un syndrôme d'ALPORT.

SCHAFER et collaborateurs ainsi que SCRIVER et collaborateurs décrivent une hyperprolinémie entraînant une hydroxyprolinurie ainsi qu'une excrétion urinaire accrue de glycine. EFFRON démontre que l'hyperprolinurie est liée à un déficit en proline oxydase hépatique. La proline et l'hydroxyproline glycine apparaissent dans l'urine quand la proline plasmatique est élevée. SCRIVER a montré qu'ils ont un système de transport tubulaire commun. MINDER et collaborateurs (19) décrivent une hyperglycinémie puis une hyperglycinurie retrouvée par KOPELMAN (42) SCHAFER (66), NIETH (5[illegible]) parlent de glycosurie pouvant aller jusqu'au diabète.

Dans la famille de GOYER et collaborateurs il y a une surdité de perception fréquemment. Chez plusieurs sujets on connaît une lithiase urinaire et dans un cas il met en évidence des kystes rénaux. Les relations entre l'hyperprolinémie et la maladie rénale restent hypothétiques, sur le plan clinique, les observations offrant de grandes modalités.

Des lésions cardiaques sont présentes telles que atteinte mitrale. (PERKOFF) en décrit 19 dont 15 retrécissements mitraux chez 134 sujets d'une même famille. SOHAR décrit 3 insuffisances mitrales chez 4 frères. POLI rapporte que sur 12 atteintes mitrales neuf ont manifesté un rhumatisme articulaire aigu. Il s'agit peut-être d'une coïncidence.

Les troubles du développement squelettique et intellectuel sont également présents (11). On note des retards staturo pondéraux, un nanisme, une débilité mentale(19),une anomalie des organes génitaux, troubles du langage, des malformations urétérales (84)(56)

Hypertension artérielle : elle est assez rare au cours du syndrome d'Alport sauf au stade d'insuffisance rénale terminale.

V - TRAITEMENT

Il n'y a pas de traitement spécifique. Les antibiotiques et les corticoïdes dans le but de prévention ont échouré. Le traitement actuel est l'hémodialyse chronique et la transplantation rénale. Le Renal transplant Registry (84) décrit 153 transplantations chez des sujets porteurs de néphropathies. Jusqu'à présent la maladie ne semblait pas récidiver après transplantation. Récemment, il y aurait une suspicion de récidive chez un patient (J.L. TOURAINE, communication personnelle).

E T U D E A N A T O M O - P A T H O L O G I Q U E

Les manifestations anatomiques du syndrome d'ALPORT sont mieux connues depuis une dizaine d'années. La pratique des ponctions biopsies rénales itératives, l'analyse des rares pièces anatomiques, les études en microscopie électronique ont précisé la nature des altérations rénales. Néanmoins, il demeure de nombreuses inconnues. La progression et l'extension des lésions est difficile à définir compte tenu bien souvent de l'hétérogénéité du matériel analysé. Par ailleurs, les atteintes oculaires et auditives ont rarement fait l'objet d'une étude anatomique. De plus, récemment des anomalies plaquettaires au cours des néphropathies hématuriques héréditaires avec surdité ont été rapportées.

A la lumière des observations de la littérature et de deux cas personnels nous décrirons successivement :

Les lésions rénales, auditives, oculaires et les manifestations contingentes relevées au cours du syndrome d'ALPORT.

I - LES LESIONS RENALES :

Si les caractéristiques macroscopiques du rein de la néphropathie hématurique héréditaire sont encore mal connues, la nature deslésions histopathologiques se précise grâce aux apports de l'analyse ultrastructurale.

A - Aspects macroscopiques :

Les moyens d'investigation dont nous disposons actuellement nous interdisent d'apprécier les remaniements macroscopiques précoces induits par la néphropathie, seules des ponctions biopsies rénales, le plus souvent percutanées, étant pratiquées à ce stade.

Par contre l'examen de pièces de néphrectomie réalisée avant transplantation ou de pièces d'autopsie permettent de définir les lésions à un stade avancé.

Les reins sont alors petits, leur poids oscille aux environs de 50 g (16). Sous une capsule difficilement clivable leur surface apparaît blanchâtre, finement granuleuse, parcourue par des traînées jaunâtres que l'on retrouve à la coupe. Le cortex

sous-jacent est aminci et se différencie mal de la médullaire congestive. Un tel tableau n'a rien de spécifique et peut s'observer au terme d'une quelconque néphropathie.

B - Aspects microscopiques :

Ces aspects microscopiques sont le substratum de remaniements histologiques assez variés. En effet, si de tels remaniements soumis pendant longtemps à une simple analyse en microscopie optique ont paru dépourvus de spécificité, l'examen en microscopie électronique a démontré qu'il n'en était rien.

Nous étudierons dans un premier temps les données de l'examen en microscopie optique.

1 - Données de l'examen en microscopie optique :

Un certain nombre de travaux ont été consacrés aux lésions rénales du syndrome d'ALPORT. Leurs résultats parfois variables et contradictoires sont le reflet du génie évolutif de la maladie et de l'hétérogénéité du matériel examiné. A l'heure actuelle, à la lumière de travaux plus récents, tels ceux de Madame HINGLAIS et collaborateurs, de Madame DEMINIERE et de GABOARDI et collaborateurs, nous pouvons donner un aperçu des lésions élémentaires et de leur mode de groupement (24)

a) Lésions élémentaires :

Elles frappent à des degrés divers tous les éléments du parenchyme rénal : les glomérules, les tubes et l'interstitium.

- Lésions glomérulaires :

Elles sont essentiellement de type segmentaire et focal et peuvent affecter toutes les structures du glomérule.

La membrane basale de quelques anses capillaires est le siège d'un épaississement irrégulier (32) (69) (16) (24). Elle est parfois rompue, sans interposition de matériel mésangial.

Les anses capillaires qu'elle soustend s'enroulent sur un mésangium dont la matrice, parfois densifiée, englobe une discrète prolifération cellulaire mésangiale.

Par places elles contractent des adhérences avec la capsule de BOWMAN. Les synéchies capsulo-floculaires se fixent alors électivement au voisinage du pôle vasculaire sur une capsule tantôt épaisse et floue tantôt amincie et distendue (Obs. n° 3). En certains points cette capsule est doublée intérieurement par un croissant de cellules épithéliales souvent volumineuses et déformées par des grandes vacuoles cytoplasmiques.

De rares glomérules de type foetal, aux cellules épithéliales cuboïdes et quelques glomérules totalement fibrosés sont également observés. Les derniers remaniements ne touchent jamais plus de 10 % de l'ansemble des glomérules.

-Lésions tubulaires :

Elles sont également polymorphes et d'intensité variable. Les tubes, surtout proximaux, sont bordés par un épithélium aux cellules turgescentes, claires, pourvues de multiples vacuoles intracytoplasmiques signant une infiltration lipidique qui n'est pas reconnue par tous les auteurs (16). Ils sont parfois le siège de dépôts calciques comme le relève GABOARDI (24)dans deux observations. Enfin, ils apparaissent tantôt dilatés et hypertrophiques, tantôt atrophiques et circonscrits par une vitrée épaissie ou amincie, rare, effacée au sein d'un interstitium modifié.

-Lésions interstitielles :

L'interstitium très souvent infiltré par quelques coulées d'éléments libres lympho-histiocytaires renferme des cellules spumeuses ou "foam cells" dont la présence est soulignée par tous les auteurs. Les cellules se dispersent dans l'interstitium ou bien se groupent en amas plus ou moins denses ou en traînées correspondant aux bandes jaunâtres notées macroscopiquement (16). Le plus souvent elles se disposent au contact des tubes. Elles ont la morphologie d'éléments histiocytaires xanthélasmisés, arrondis ou polyédriques, au cytoplasme clair, riche en vacuoles. La nature lipidique du contenu de ces vacuoles n'est pas reconnue par tous les auteurs (16). Tous ces éléments s'égayent au sein d'un tissu interstitiel tantôt peu modifié ne présentant que des petits foyers de sclérose ou bien diffusément fibrosé.

-Lésions vasculaires :

Elles font défaut ou se traduisent par une simple hyalinose sous-intimale.

b) Mode de groupement des lésions :

Les modalités d'association des lésions glomérulaires, tubulaires et interstitielles sont variables et sont à l'origine des appellations de glomérulo-néphrite chronique (31), (1), (9) (10), (79), de glomérulo-néphrite proliférative focale (80), de pyélo-néphrite (61), (25) ou encore de mixed-néphritis (73) tribuées à cette affection. Elles apparaissent plus clairement à la suite des travaux de Madame HINGLAIS et collaborateurs et de GABOARDI et collaborateurs qui ont porté sur le matériel biopsique prélevé respectivement chez 12 et 29 patients. Nous rapporterons brièvement les conclusions de ces travaux.

HINGLAIS, GRUNFELD et BOIS individualisent ainsi deux groupes lésionnels (1972) (32).

Dans le premier les remaniements sont d'intensité modérée et intéressent surtout les glomérules.

Environ 10 % des glomérules sont le siège d'une fibrose totale ou partielle et leur capsule est épaisse. Quelques rares glomérules présentent une prolifération segmentaire en croissant des cellules épithéliales parfois pourvues de vacuoles claires. Leur matrice mésangiale apparait densifiée et renferme parfois des petits ilôts de prolifération cellulaire mésangiale. Un discret épaississement de la membrane basale est observé au niveau de quelques anses capillaires.

Le tissu interstitiel de voisinage est normal ou remanié par de petits foyers de fibrose qui encerclent des tubes atrophiés, délimités par des cellules épithéliales claires, au cytoplasme vacuolisé. Ces tubes voisinent avec quelques cellules spumeuses.

Dans le deuxième groupe la fibrose interstitielle est l'élément fondamental : elle est diffuse ou focale. Elle est infiltrée d'éléments mononuclés ou de cellules spumeuses. Des modifi-

cations lipidiques de l'épithélium tubulaire sont relevés sur toutes les biopsies. Par contre les glomérules sont moins sévèrement atteints. Leurs axes mésangiaux sont discrètement hyperplasiés. Les parois des capillaires sont épaissies par endroits et des lésions prolifératives avec formation d'un croissant et synéchies ne sont découvertes que sur une seule biopsie.

GABOARDI et collaborateurs, pour leur part, isolent trois groupes lésionnels :

Dans le premier groupe, moins de 50 % des glomérules sont atteints et présentent un épaississement discret et homogène de leur matrice mésangiale. Cette matrice a une structure fibrillaire, PAS positive et comporte parfois des ilôts de prolifération cellulaire mésangiale.

Dans le groupe II qui rassemble le matériel biopsique de quatre malades de sexe féminin, les lésions se différencient des précédentes par la présence d'un nombre relativement élevé de glomérules plus ou moins hyalinisés (10 à 20 %).

Dans le groupe III qui comporte 10 biopsies effectuées chez 8 hommes et 1 femme le caractère le plus frappant est la présence d'une sclérose segmentaire atteignant le pôle vasculaire et s'accompagnant de synéchies. Les modifications de la membrane basale sont en général beaucoup plus prononcées et frappent un plus grand nombre d'anses capillaires. Parfois une rupture de la membrane basale sans interposition de matériel mésangial est notée.

Les modifications tubulaires relevées dans ces trois groupes sont sensiblement identiques. Les cellules spumeuses tubulaires ou interstitielles sont fréquemment présentes. Les tubes renferment des cylindres hématuriques ou de rares dépôts calciques. La fibrose interstitielle et l'atrophie tubulaire sont peu marquées et se développent au voisinage des glomérules hyalinisés. Enfin la fibrose interstitielle est plus intense en présence de cellules spumeuses.

c) Conclusions :

Ces études aboutissent à des conclusions anatomo-cliniques très proches :

-L'épaississement de la membrane basale glomérulaire, la densification de la matrice mésangiale et la prolifération cellulaire mésangiale sont les remaniements les plus fréquemment observés.

-En général ces lésions sont plus marquées dans le sexe masculin que dans le sexe féminin et s'accentuent avec l'âge.

-Néanmoins toutes les modifications précoces du glomérule surviennent avec une égale fréquence dans les deux sexes. Toutefois après la deuxième décade l'augmentation des cellules mésangiales est rare dans le sexe féminin alors que le nombre des glomérules hyalinisés s'élève. De plus la sclérose segmentaire très communement observée dans le sexe masculin se majore dans les deux sexes, avec l'âge. Par ailleurs, la fibrose interstitielle, l'atrophie tubulaire et les cellules spumeuses apparaissent indifféremment dans les deux sexes et s'accentuent avec les années.

En fait, tous ces remaniements sont peu spécifiques et le diagnostic du syndrome d'ALPORT ne peut-être porté par le seul examen en microscopie optique. Une analyse ultra structurale s'impose.(24)

2 - Données de l'examen en microscopie électronique :

Dans les cas de syndrome d'ALPORT l'analyse ultra-structurale est d'une importance capitale : elle précise la nature des altérations glomérulaires, tubulaires et interstitielles ainsi que l'ont confirmé les résultats successifs de ROME et collaborateurs en 1966, CHIRICOSTA et collaborateurs en 1970, GRIBETZ et collaborateurs en 1971, SPEAR et SLUSSER en 1972, DEMINIERE en 1972, CHURG et SHERMAN en 1973, HINGLAIS et GRUNFELD en 1973, LOPEZ, SANCHEZ et collaborateurs en 1973 et GABOARDI et collaborateurs en 1974. Elle révèle des lésions spécifiques qui confèrent à l'affection toute son autonomie. Il faut noter cependant que les 29 biopsies pratiquées ne s'adressaient pas à des sujets atteints d'un syndrome d'ALPORT spécifique puisque 14 de ces biopsies furent réalisées chez des patients dépourvus de surdité.

a) Lésions glomérulaires :

Elles intéressent la membrane basale, les podocytes, la capsule de BOWMAN, la matrice et les cellules mésangiales. La membrane basale des capillaires est irrégulièrement épaisse : elle a perdu son aspect rubané et apparaît déformée, tantôt élargie, tantôt amincie. Son versant épithélial est irrégulier, onduleux, alors que son versant endothélial est lisse. Elle est parcourue par des bandes argynophiles, longitudinales de 300 à 1 000 Å de large (24). Parfois, ces bandes réalisent un filet qui entoure des zones claires ou des corpuscules denses de 200 à 500 Å de diamètre (32) (24). Ces granulations voisinent avec des particules vacuolaires de 500 à 700 Å de diamètre. Elles ne semblent pas entourées par une membrane propre et s'observent surtout dans la partie externe de la membrane basale.

Par ailleurs GABOARDI et collaborateurs signalent pour la première fois la présence de dépôts osmophiles finement granuleux, au sein de la lamina densa. De tels dépôts qui sont abondants dans quatre cas sont soulignés par un liseré électroniquement moins dense.

Ces lésions de la membrane basale sont d'intensité variable, intenses et étendues, modérées et localisées. Chez notre petit patient (Obs. n° 3)nous n'avons observé qu'un épaississement avec formation de quelques bandes dans la membrane basale. Par ailleurs cet épaississement n'affectait que quelques anses capillaires.

Par contre, les altérations podocytaires sont beaucoup plus intenses et diffuses. Les cellules épithéliales du floculus, aux pédicules fusionnés ça et là, ont un cytoplasme tuméfié, riche en organites et en vacuoles au contenu optiquement vide ou électroniquement dense. Leur surface est hérissée de nombreuses microvillosités qui baignent dans l'espace urinaire (Obs. personnelle n° 3, (32) (24).

De même l'épithélium de la capsule de BOWMAN présente des altérations du même type (24) .La membrane sous-jacente

est épaissie. Dans certains cas elle contient des vacuoles identiques à celles précédemment décrites(24). Par ailleurs on note très souvent une augmentation de la matrice mésangiale et une prolifération cellulaire mésangiale qui peut parfois oblitérer partiellement la lumière d'un capillaire.

b) Lésions tubulaires :

Ce sont les tubes proximaux qui sont les plus atteints, les tubes distaux étant peu ou pas lésés. Le cytoplasme des cellules épithéliales proximales est distendu par des vacuoles, vides de tout contenu ou partiellement remplies par un matériel électroniquement dense. Par place il est bourré de vacuoles confluentes accompagnées de rares organites. Les cellules de plus en plus altérées ont alors des limites peu nettes, une partie des cellules se désintègre ainsi. La lumière des tubes se trouve ainsi comblée par des débris cellulaires.

Des vitrées de morphologie variée entourent ces tubes. En certains points elles apparaissent tuméfiées, en d'autres par contre, elles semblent amincies. Dans le matériel biobsique qui contient beaucoup de cellules spumeuses les membranes basales tubulaires sont souvent nettement épaissies et renferment de nombreuses vésicules claires avec des inclusions osmophiles.(32)

c) Lésions interstitielles :

De grandes cellules spumeuses s'observent au sein de l'interstitium et au contact immédiat de ces tubes pathologiques.

Ces cellules possèdent également des vacuoles claires, tantôt petites, tantôt volumineuses et confluentes. Parfois, leurs limites cellulaires sont floues et leur noyau subit des phénomènes de lyse. Elles sont parfois accompagnées de rares éléments libres, lympho-histiocytaires et de quelques faisceaux collagènes (32) (70) qui font défaut sur les coupes ultra fines examinées par GABOARDI et collaborateurs. (24)

Enfin, les artérioles, les capillaires inter-tubulaires et les veines ne présentent pas de modifications notables.

- Lésions auditives

Elles sont mal connues et les travaux qui leur sont consacrés sont rares, compte-tenu des difficultés techniques de prélèvement et d'interprétation.

PERKOFF (56) a noté une hyperostose du labyrinthe.

GREGG et BECKER (28) ont signalé une dégénérescence des cellules ciliées, une absence de membrane tectoriale et une dégénérescence de la strie basilaire.

En fait, l'étude la plus complète, a été réalisée par BABAI et BETTEZ en 1968 (7). Ils ont étudié les lésions de l'appareil auditif chez deux malades décédés d'une insuffisance rénale progressive. Dans ces deux cas, les modifications siègent au niveau de l'organe de CORTI. Elles sont d'intensité variable : elles se traduisent à l'origine par une tuméfaction cytoplasmique des cellules ciliées externes et des cellules de soutien et évolueraient vers la nécrose et la disparition des cellules ciliées.

-Lésions oculaires :

Elles sont moins fréquentes que la surdité et de découverte plus tardive et, tout comme les précédentes, elles échappent au contrôle anatomique. Nous n'en donnerons qu'un bref aperçu.

Elles affectent essentiellement le cristallin dont la forme et la transparence sont modifiées. Les modifications de forme sont à l'origine :

- d'une sphérophakie, malformation due à l'arrêt de croissance du cristallin.
- ou d'un lenticone le plus souvent antérieur.

Quant aux altérations de transparence, elles provoquent :

- un lenticone bilatéral, antérieur ou postérieur. (53)
- une cataracte nucléaire (28)

Par ailleurs, une rétinite pigmentée, un kératocône ont également été signalés.

d) Conclusions :

De cette étude ultra structurale on peut retenir que :

- l'élément fondamental du diagnostic est la modification de la membrane basale acommpagnée d'altérations podocytaires

- Les modifications ultra structurales qui atteignent les autres éléments : membrane basale des tubes proximaux, débris cellulaires dans les lumières par altérations des cellules, vitrées de morphologie variée, cellules spumeuses interstitielles étayent les caractèristiques de ce syndrome.

- En définitive c'est l'ensemble de ces lésions qui associées aux modifications précoces de la membrane basale glomérulaire en constitue la spécificité.

3 - Données de l'examen en immuno-fluorescence :

Les études en immuno-fluorescence, moins fréquentes, donnent le plus souvent des résultats négatifs (observation personnelle n° 3). Néanmoins, dans quelques cas des dépôts peu abondants, en accent, d'immunoglobulines ou de complément ont été révélés à la périphérie des anses capillaires. KAUFMAN et collaborateurs en 1970 (39) découvrent dans deux cas sur quarante, de très discrets dépôts d'IgG et de C3. SPEAR et collaborateurs la même année, signalent dans cinq cas, la présence de petits dépôts de C3, d'IgM et de fibrinogène dans un cas. Madame HINGLAIS et collaborateurs en 1972 n'isolent de petits dépôts de $\beta_1 C$ que dans un des cinq biopsies examinées. Enfin, plus récemment, ZOLLINGER et collaborateurs (24) ont obtenu des résultats dans sept cas sur quinze examinés : ils ont observé des dépôts d'IgM seule ou associée à du C3. Selon, ces mêmes auteurs, les petits massifs finement granuleux et osmophiles notés au niveau de la lamina densa seraient la traduction ultrastructurale de ces dépôts. Mais ils ne seraient pas ainsi que le précise ZOLLINGER l'expression d'une perturbation immunologique primitive et correspondraient plutôt à la capture non spécifique d'immunoglobulines ou de complément telle qu'on peut également l'observer dans les pyélonéphrites ou l'artériosclérose.

- Lésions de la lignée plaquettaire :

Plus récemment, le tableau du syndrome d'ALPORT s'est enrichi par la découverte, dans quelques cas de désordres touchant la lignée plaquettaire (21)

La morphologie fine des éléments de la série plaquettaire a été étudiée en microscopie électronique par ces mêmes auteurs.

Le tissu médullaire osseux de trois patients a été examiné. Il contient de nombreux mégacaryocytes à différents stades de maturation. Le cytoplasme de ces cellules renferme des granules dispersés de façon irrégulière. Ces granules groupés çà et là en mottes se mêlent aux grandes vésicules du réticulum endoplasmique lisse et à des grains de glycogène. Par places, se remarquent en outre des tubules organisés sans ordre, en labyrinthe. Ces tubules de diamètre constant sont plus petits qu'à l'état normal.

Par ailleurs, les plaquettes du sang circulant sont grandes et leur diamètre qui varie de 4 à 9 µ est donc parfois supérieur à celui des polynucléaires neutrophiles. Elles possèdent un nombre varié de granules de taille sensiblement normale et un réseau de vésicules intercommunicantes ou de tubules identiques à ceux des mégacaryocytes. Leur réticulum endoplasmique est distendu par un matériel granuleux modérément abondant.

CONCLUSION DE L'ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Au terme de cette étude morphologique il serait du plus grand intérêt de comparer les remaniements lésionnels du syndrôme d'ALPORT et des néphropathies héréditaires. Or, ceci s'avère impossible à l'heure actuelle.

En effet, si l'on se réfère au travail de Madame HINGLAIS et collaborateurs (32) qui ont étudié simultanément les lésions rénales de 24 sujets atteints de syndrôme d'ALPORT ou de néphropathie héréditaire (23 cas) il semble bien que les manifestations anatomiques de ces deux entités soient très proches, voire identiques. Celles-ci se caractérisent comme nous l'avons déjà signalé par une altération précoce de la membrane basale dont la lamina densa est fragmentée et ponctuée de plages clarifiées à contenu granuleux. Une telle atteinte plus ou moins intense frappe 16 des 24 malades. Elle est d'abord isolée et peut être associée progressivement à des lésions glomérulaires prolifératives puis tubulo-interstitielles, avec images de surcharge lipidique dans l'épithélium tubulaire, la vitrée des tubes et les histiocytes interstitiels. Elle apparaît surtout marquée chez les sujets présentant une surdité de perception ou une néphropathie évolutive avec insuffisance rénale ou syndrôme néphrotique. Par contre elle est discrète chez les patients n'ayant qu'une protéinurie faible et une hématurie microscopique.

De même plus récemment ZOLLINGER et collaborateurs (24) font des constatations anatomiques identiques à propos de 29 patients atteints " de progressive hereditary nephritis" et dont 12 seulement présentent une surdité.

Faut-il en déduire que ces deux entités ne sont en fait que l'expression d'une même affection ? Rien actuellement ne l'autorise. Par contre, il serait souhaitable, à l'avenir, que les étiquettes de Syndrôme d'ALPORT ou de néphropathie héréditaire soient attribuées en fonction de critères régionaux. Car trop souvent des malades présentant une hématurie et ayant des antécédents héréditaires de néphropathie et de surdité sont rangés dans le cadre du syndrôme d'ALPORT. A l'inverse le diagnostic de néphropathie héréditaire avec hématurie est porté dans certains cas sans que l'on ait pu s'assurer

de façon catégorique, de l'absence de toute surdité de perception. De plus, la symptomatologie du syndrome d'ALPORT s'étant enrichie depuis sa description princeps faut-il accorder une valeur pathognomonique à la surdité ou bien faut-il envisager une nouvelle définition du syndrôme d'ALPORT ?

Seules les différentes études analytiques associées à des contrôles biopsiques itératifs nous permettront, peut-être, de reconnaître l'autonomie, l'identité ou les filiations du syndrôme d'ALPORT et de la néphropathie héréditaire.

G E N E T I Q U E

Dès 1902 le caractère familial du syndrôme d'ALPORT a été pressenti et noté par GUTHRIE (31) puis par ALPORT (1) en 1927. Mais ce n'est qu'en 1951 que la première hypothèse concernant la transmission fut émise par PERKOFF (57) et collaborateurs. Pour ces auteurs il s'agit d'une affection transmise sur le mode dominant partiellement lié au sexe ; ils notent 44,5 % de sujets atteints dans les familles qu'ils ont étudiées. Dans une transmission dominante on attend 50 %. Mais au moment de leur étude tous les transmetteurs de la quatrième et cinquième génération n'étaient pas encore reconnus. Son résultat est donc compatible avec l'hypothèse d'une maladie dominante à laquelle il ajoute la notion de partiellement lié au sexe. Il évalue la descendance des pères atteints : sur 12 pères atteints on obtient 20 fils dont 18 normaux et 2 atteints et 29 filles dont 24 sont atteintes et 5 normales.

Pour qu'un fils soit atteint quand la maladie est transmise par le père il faut que ce soit le chromosome Y qui soit porteur de la tare et pour qu'une fille soit atteinte, il faut que ce soit le chromosome X taré qu'elle reçoive de son père. Etant donné la présence de 2 hommes atteints et de 5 femmes normales PERKOFF(57) est amené à considérer la transmission comme partiellement liée au sexe. Cette hypothèse fait intervenir le phénomène de crossing-over entre les parties analogues des chromosomes X et Y . Mais il faut souligner que ces auteurs n'ont pu étudier la descendance des sujets malades de sexe masculin ayant reçu le gêne muté de leur père en raison de la gravité particulière que revêt la maladie dans ce cas.

En 1958, MORTON (48)accepte l'hypothèse de l'hérédité dominante liée au sexe mais refute la possibilité du crossing-over. Il pense que les femmes saines sont des porteuses asymptomatiques et que les deux hommes atteints sont porteurs d'une maladie rénale différente

En 1959, GRAHAM (27)reprend l'étude de la famille de l'UTAH étudiée par PERKOFF (57) en s'attachant à la quatrième génération. Le déficit en sujets malades de sexe masculin est aussi important quand la maladie est transmise par le père que par la mère et il existe sur l'ensemble de l'arbre généalogique un déficit en sujets de sexe masculin. Il existe dans la descendance paternelle 21 filles at-

teintes contre 5 garçons atteints dans une proportion des sexes de 23 hommes pour 33 femmes. Dans la descendance maternelle il y a 8 garçons atteints et 16 femmes atteintes pour une proportion de 29 hommes pour 33 femmes. GRAHAM (27)fait intervenir une hérédité autosomique dominante, plus pénétrante et plus sévère chez les sujets de sexe masculin entraînant une mortalité foetale élevée des foetus mâles hétérozygotes bouleversant ainsi le rapport des sexes.

En 1961, SHAW et GLOVER (68) en étudiant une famille de Virginie retrouvent le même rapport anormal des sexes que PERKOFF. Ils pensent également que la maladie se transmet sur le mode dominant autosomique mais constatent dans la descendance des femmes hétérozygotes, un excès de filles hétérozygotes, cet excès ne se retrouvant pas dans la descendance masculine. Cette famille comporte un total de 25 hommes et de 45 femmes dont 25 sont atteintes et 16 sont normales et 4 qui ne peuvent être examinées. Quant aux hommes il y en a 10 atteints et 11 normaux. Les mères atteintes transmettant les gênes a plus de la moitié de leurs filles. D'autre part, SHAW (68) suggère qu'il doit y avoir plus de 50 % des fils atteints pendant comme GRAHAM à une surmortalité du foetus mâle. Quant à l'excès de femmes et au déficit d'hommes dans la descendance des hommes malades SHAW et GLOVER les expliquent par une ségrégation anormale du gêne déletère : celui-ci suivrait plutôt le chromosome X que le chromosome Y pendant la méiose. Il y aurait donc une ségrégation préférentielle du gêne déletère : lors de l'ovogénèse, l'autosome porteur pourrait passer dans l'ovocyte secondaire plutôt que dans le globule polaire et serait donc incorporé dans l'ovule ; ce qui conduit à un excès de descendants atteints des deux sexes. Lors de la spermatogénèse l'association de l'autosome porteur et du chromosome X déterminerait une migration conjointe de ces deux chromosomes. Ceci conduirait à un excès de femmes atteintes et d'hommes normaux.

Parallèlement en 1961 COHEN et collaborateurs (14)étudient le problème génétique posé par les familles déjà étudiées par CASSADY (8)comportant 281 membres dont 147 sont atteints. Ils confirment l'hypothèse d'une ségrégation anormale mais constatent contrairement aux travaux précédents un excès net de fils malades dans la descendance des femmes. Ils rejettent l'hypothèse d'une transmission selon le mode lié ou partiellement lié au sexe. Ils discutent la do-

minance simple. Les femmes atteintes donnent un nombre excessif d'individus atteints des deux sexes (51 hommes atteints et 19 hommes normaux ; 47 femmes atteintes et 16 femmes normales). Les hommes atteints donnent un excès de filles atteintes (21 femmes atteintes et 4 filles normales). Le rapport des fils normaux aux fils atteints est proche de 1.

En 1963, MURLOW et collaborateurs (49) synthétisent les études de PERKOFF, SHAW et COHEN auxquelles ils ajoutent leurs observations personnelles en arrivant aux résultats suivants :

-déficit des mâles atteints et excès de femmes atteintes parmi la descendance des pères atteints.

-excès de sujets des deux sexes dans la descendance des mères atteintes et excès global d'individus. Ils rejoignent donc l'hypothèse de SHAW et GLOVER (68).

En 1969, Madame DELEPIERRE dans sa thèse reprend l'étude de toutes les familles recensées dans la littérature. Le total des fils et des filles atteints dépasse les 50 % attendus dans une transmission autosomale dominante. Le rapport total d'hommes et de femmes n'est pas significativement différent de un. Il y a donc un excès global d'individus atteints dans les deux sexes. La descendance des mères atteintes montre un excès des descendants atteints dans les deux sexes. Donc il n'y a pas de déficit d'hommes atteints. La descendance des pères atteints montre un excès de filles atteintes et un déficit de fils atteints. Elle conclut à une transmission de la tare selon le mode autosomal dominant avec une association préférentielle lors de la méiose de l'autosome pathologique avec le chromosome X.

En 1971, FEINGOLD (22)recense 10 familles. Il constate que les pères atteints n'ont eu qu'une très faible descendance. Il a surtout étudié les enfants de femmes malades ou transmettrices et les fratries dont le parent atteint n'a pas été déterminé. Dans la descendance des femmes malades, parmi les 26 garçons atteints et les 17 filles atteintes on retrouve respectivement 15 et 1 proposants. Si on les retire de l'étude car c'est par eux que le recensement des familles a été rendu possible les proportions s'établissent ainsi :

Garçons sains	14	filles saines	15
Garçons malades	11	filles malades	16

Ces chiffres ne font apparaître d'excès de malades dans aucun des deux sexes.

Si l'on considère l'ensemble des fratries les proportions suivantes apparaissent :

garçons sains	17	filles saines	23
garçons malades	15	filles malades	25

Ces chiffres ne diffèrent pas significativement des proportions 1 que donnerait une maladie se transmettant sur le mode dominant.

D'après son analyse en tenant compte des études antérieures il ne peut éliminer toute possibilité d'une forme de syndrôme d'ALPORT liée au sexe. Il existe les différences de conclusion par le fait qu'il peut exister une transmission génétique différent d'une famille à l'autre (hérédité autosomique et hérédité liée au sexe) ou par le fait d'erreurs de diagnostic où certaines atteintes rénales ou auditives pouvant être rangées abusivement dans le cadre du syndrôme d'ALPORT.

BEAUDOING (5) a réalisé une étude statistique sur 25 arbres généalogiques soit 1276 sujets (644 hommes - 632 femmes) en éliminant les familles ne présentant qu'une néphropathie chez les individus décrits de la première génération.

I ère hypothèse

Gêne unique - pleiotrope-dominant autosomal. 522 malades soit 40,9 % ce qui représente un écart trop important par rapport aux valeurs théoriques pour admettre la dominance ($p > 0,05$).

2ième Hypothèse du gêne unique - pleiotrope dominant lié au sexe. Ils ont résolu le problème en étudiant l'évolution du rapport femmes malades- hommes malades au bout de 11 générations. Ce rapport doit tendre vers 2 et l'hypothèse du gêne unique porté par le chromosome X est abandonnée (rapport = $\frac{284}{238}$)

La 3ième hypothèse est celle d'une polymérie. Certains faits paraissent y conduire.

Prédominance de néphrite dans le sexe féminin 41,4% alors qu'il y a une prédominance de surdité dans le sexe masculin 63,5 %.

Les auteurs pensent donc que pour la tare rénale il peut exister un gêne dominant porté par le segment du chromosome X ayant son homologue sur le chromosome Y avec possibilité de crossing-over. Pour la surdité ils hésitent entre une hérédité recessive liée au sexe ou à une pénétrance plus grande dans le sexe masculin.

Mais GRUNFELD et HINGLAIS (29) posent : le problème actuellement irrésolu : Pourquoi la néphropathie est-elle plus sévère chez l'homme que chez la femme ?

Toutes les hypothèses explicatives ont été réfutées par les analyses de PREUS et FRASER (59) qui pensent que la pénétrance du gêne serait réduite chez les garçons recevant le gêne de leur père alors que la transmission par la mère augmenterait la pénétrance peut-être du fait d'un "milieu intra-utérin" défavorable. Le risque de développer une néphropathie pour les descendants des malades ayant un syndrôme d'ALPORT est proche de 1 sur 2 pour la descendance des femmes atteintes mais est beaucoup plus faible pour la descendance mâle des hommes malades.

Notre étude personnelle semble tendre vers la majorité des résultats publiés par les auteurs.

Dans notre première famille G... présente 16 membres répartis sur 4 générations (6 hommes et 10 femmes) Il y a 8 membres atteints de néphropathie dont 3 femmes présentent une néphropathie à manifestation clinique et dont une femme est transmettrice sans avoir de manifestations pathologiques ; il y a 6 femmes saines. Sur les 6 hommes, il y en a 5 qui présentent une néphropathie grave, mortelle avant 30 ans ; accompagnée de surdité dans deux cas. Le 6 ième homme n'a jamais été exploré ni sur le plan biologique ni sur le plan auditif.

Au total :

filles saines	6 + 1	garçons sains	0
filles atteintes	3	garçons atteints	5 + 1 ?

On obtient un pourcentage de 50 % qui correspond à une maladie dont le mode de transmission est bien dominant. Il y a un excès d'hommes atteints. On ne peut affirmer si la tare est transmise originellement par les hommes ou par les femmes.

Dans la deuxième famille J... on étudie 9 sujets sur 3 générations. Ces 9 personnes se décomptent en 4 sujets de sexe masculin et 5 sujets de sexe féminin. Sur les 4 hommes il y en a 3 d'atteints. Le quatrième n'a pu être exploré. Sur les 5 femmes il y en a une qui est morte d'insuffisance rénale aigüe contingente. La fille est décédée avant d'avoir eu des examens adéquats et les enfants de la troisième génération ne sont pas suivis sur le plan médical. Sur ces trois fillettes on pourrait simplement retenir la notion qu'une d'entre elles est atteinte d'un glaucome congénital.

On peut résumer nos résultats en un tableau

hommes atteints	3	femmes atteintes	1
hommes normaux	1 ?	femmes saines	4 ?

Au total nous avons 4 membres sur 9 qui sont atteints ce qui nous donne une proportion de 44,4 %. Comme pour l'étude de PERKOFF si nous pouvions examiner les membres de la troisième génération sans doute arriverions-nous à un pourcentage plus significatif, celui-ci n'étant pas utilisable.

Il semble également exister une prédominance des hommes atteints où la descendance se fait ici par les femmes.

SPEAR (70) admettant la dominance émet récemment l'hypothèse d'une anomalie portant sur un gêne de structure, à un locus, parmi d'autres, gouvernant la composition de la membrane basale du glomérule, de l'organe de Corti et du cristallin.

L'atteinte d'un seul gêne variable peut modifier la structure globale du collagène de la membrane basale et la néphropathie correspondrait alors à un phénotype reflétant une hétérogénéité protéique, donc génétique.

Le problème du mode de transmission de la maladie, celui de la cause de la plus grande gravité de l'atteinte chez l'homme ne sont donc pas entièrement résolus.

Le rôle transmetteur du chromosome X nous semble mériter d'être précisé ; on peut pour ce faire utiliser un marqueur, par exemple le groupe sanguin Xga. La recherche de ce groupe chez un nombre important de sujets pourrait permettre une meilleure approche du problème. Cette étude est actuellement en cours dans deux familles.

P A T H O G E N I E

La pathogénie de ce syndrôme n'est pas encore élucidée.

I - HYPOTHESE INFECTIEUSE

Les sujets atteints de Syndrôme d'ALPORT présenteraient une sensibilité rénale accrue aux germes et plus particulièrement au streptocoque beta hémolytique. Cette hypothèse fut la première émise ; ALPORT y pensait. Certains faits semblent intervenir favorablement pour le rôle joué par le streptocoque beta hémolytique :

. En effet dès 1887 KIDD (40)décrit des néphropathies héréditaires révélées par des scarlatines.

. POLI (58), MULROW (49), BEN ISHAY (6)soulignent à leur tour la plus grande fréquence d'épisodes infectieux chez les sujets atteints de Syndrôme d'ALPORT.

. GOLDMAN (26), MULROW (49), WILLIAMSON(81), soulignent l'aggravation de la néphrite à la suite d'épisodes infectieux des voies aériennes supérieures.

. POLI décrit l'association dans ses observations avec des rhumatismes articulaires aigus : 15 sujets sur 28 examinés et atteints de pathologie rénale.

. Des élévations des antistreptolysines sont rapportées (10), (52), (74), (47).

Ces arguments ne permettent pas d'expliquer l'atteinte rénale héréditaire. D'autre part, cette théorie est mise en doute par certains faits :

. On trouve du streptocoque béta hémolytique chez des personnes indemnes de néphropathie hématurique familiale.

. WASERMAN (76) et WEST (78) ont dosé l'activité complémentaire du sérum et l'activité des composants du complément. Ils l'ont trouvée normale chez neuf patients atteints de néphropathie familiale héréditaire.

II - HYPOTHESE DYSPLASIQUE

GOLDMAN (26) attire l'attention sur le développement embryonnaire simultané du rein, de l'oreille et de l'oeil. Il pense alors à l'action d'un même gêne, à ce stade spécifique. La dysplasie se-

rait ensuite masqué par le développement des lésions glomérulaires et tubulaires.

VON BUCHEM en pratiquant des micro dissections trouve une diminution du nombre des néphrons ainsi qu'une modification de l'arborisation au niveau des tubes collecteurs. Il emet l'hypothèse d'un trouble congénital du développement du néphron surtout dans sa partie distale.(75)

III - HYPOTHESE IMMUNOLOGIQUE

La recherche d'anticorps anti rein s'est révélée négative chez certains sujets (8). Par contre, BEN ISHAY (6) a trouvé des anticorps anti rein chez des patients ayant une atteinte rénale et chez 4 personnes de la même famille. Leur présence est inexpliquée mais elle pourrait être un signe précoce précédant les signes habituels de l'atteinte rénale.

WASSERMANN et collaborateurs (76) réfutent cette hypothèse car ils ont trouvé une activité complémentaire du sérum, témoin d'une réaction antigène-anticorps normale. En immunofluorescence on met rarement en évidence des immunoglobines et du C_3 et ces dépôts peu importants peuvent être interprêtés comme secondaires aux lésions glomérulaires qui peuvent fixer d'une manière non spécifique les immunoglobulines et le complément.

IV - HYPOTHESE METABOLIQUE

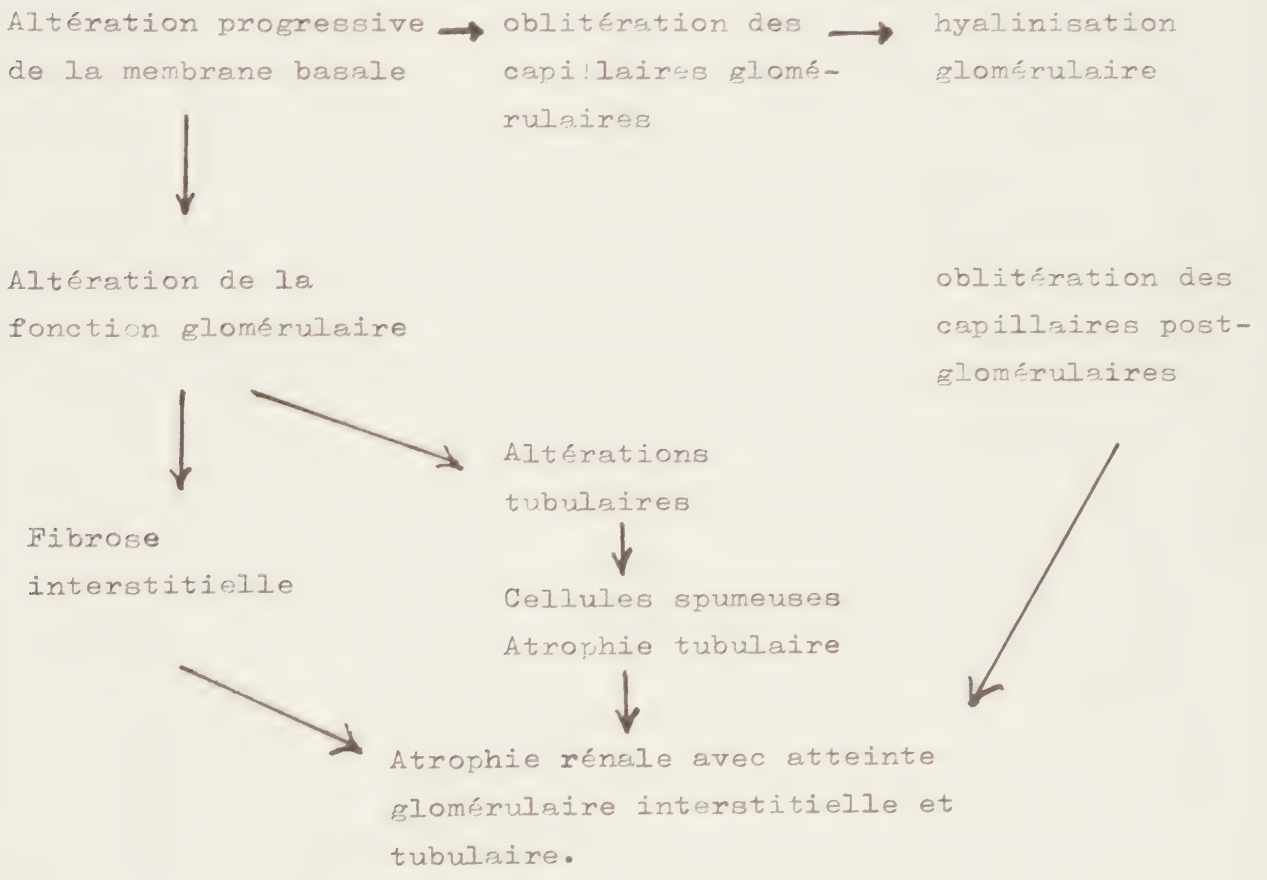
Dans la présence des cellules spumeuses PERKOFF (56) voit une anomalie du métabolisme des lipides localisée au niveau du rein. MARIN (45) décrit des cellules spumeuses au niveau des nerfs périphériques. En 1969 les auteurs canadiens en trouvent au niveau de l'organe de Corti. Pour DUBACH (19) la présence de cellules spumeuses s'expliquerait par une augmentation des bêta lipoprotéines et par une hypercholesterolémie.

KAUFMAN (39)pense aussi que les cellules spumeuses sont le résultat d'une anomalie du métabolisme lipidique. GOLDBLOOM (25), JOHNSON (37) évoquent un déficit enzymatique qui engendrerait l'ac-

cumulation de substances dont la toxicité se manifesterait au niveau des organes capables de la concentrer tels que le rein ou au niveau des liquides peu accessibles à la circulation systématique tels que la cochlée et le cristallin.

EFRON (20)évoque un déficit en proline deshydrogénase. Dans sa thèse Madame DEMINIERE(16)retientla possibilité d'un déficit métabolique ou enzymatique dans la biosynthèse du collagène.

De la même manière GABOARDI suggère une enzymopathie atteignant principalement les constituants du collagène et de la membrane basale. Cette hypothèse pourrait expliquer aussi pourquoi seulement la membrane basale du capillaire glomérulaire est impliquée face à une membrane basale tubulaire de composition chimique différente. Il propose le shéma pathogénique suivant :



SPEAR se basant sur le fait que le collagène est composé de différents types de chaînes polypeptidiques, donc qu'il existe plusieurs gênes de structure différents impliqués dans sa synthèse, admet dès lors que l'anomalie peut porter sur l'un ou l'autre de ces gênes déterminant cependant les mêmes manifestations qui sont liées à une anomalie de la structure globale du collagène. Il émet également l'hypothèse de la possibilité d'association d'anomalies géniques codant d'autres protéines, en particulier ceux qui sont concernés dans le passage de la forme foetale à la forme adulte de la membrane collagène. Ces différents éléments permettraient de comprendre l'expressivité différente du syndrôme d'un sujet à l'autre.(70)

C O N C L U S I O N S

L'étude anatomo-clinique de deux nouvelles familles atteintes de Syndrôme d'ALPORT et des documents rapportés dans la littérature nous a permis de faire une mise au point sur les néphropathies héréditaires familiales avec surdité.

1)La fréquence exacte de cette affection dont la place nosologique au sein des néphropathies familiales n'est pas encore parfaitement définie en raison du caractère souvent incomplet des enquêtes familiales.

2)Le tableau clinique associe :

- à une hématurie microscopique ou macroscopique, qui survient le plus souvent par poussées spontanées ou provoquées. Celle-ci est parfois permanente. Elle s'accompagne habituellement d'une protéinurie et volontiers d'un syndrôme néphrotique.

-une surdité congénitale neurogène de perception.

-une atteinte oculaire de type variable et présente dans 5 % des cas.

-des manifestations diverses peuvent y être associées ; on a récemment décrit une thrombocytopénie avec présence de plaquettes anormales.

C'est une maladie grave surtout chez les sujets de sexe masculin, évoluant habituellement vers l'insuffisance rénale terminale au cours de la troisième décennie. Chez les femmes la maladie est mieux tolérée. Les grossesses modifient peu le tableau clinique et ne dégrade que très modérement la fonction rénale.

3)La microscopie optique ne révèle aucune lésion spécifique. Les études en microscopie électronique sont rares : la lésion primitive de ces néphropathies héréditaires familiales avec surdité est vraisemblablement une atteinte glomérulaire et plus particulièrement une atteinte de la membrane basale dont la lamina densa est fragmentée et ponctuée de plages clarifiées à contenu granuleux. Au stade plus évolué tous les éléments du parenchyme rénal sont atteints.

Les néphropathies hématuriques familiales avec surdité et les néphropathies hématuriques familiales sans surdité ont-elles un même substratum anatomique ? Le problème reste posé.

L'étude en immuno-fluorescence montre parfois une fixation de C3 probablement non spécifique.

4) Du point de vue génétique cette affection se transmet vraisemblablement sur un mode autosomal dominant ; une transmission partiellement liée au sexe ne peut être éliminée. Les gravités différentes pourraient s'expliquer par le chromosome X .

5)La pathogénie des lésions des membranes basales du rein, de l'organe de Corti, du cristallin, des plaquettes est probablement univoque. Son mécanisme précis est encore inconnu. Aucune hypothèse infectieuse, dysplasique, immunologique, métabolique n'est satisfaisante ; mais peut-être s'agit-il d'un trouble métabolique enzymatique de la substance collagène codifiée par un ou plusieurs gênes de structure.

Le Président de la Thèse : Monsieur Le Professeur CORTET

VU et permis d'imprimer

Dijon, le 29.7.1974

Le Doyen,

B I B L I O G R A P H I E

1 - ALPORT (A.C.)
Hereditary familial congenital hemorragic nephritis.
Brit. Med. J. 1927, 1, 504.

2 - ARNOTT (E.J.), CRAWFURD (M.D'A) et TOGHILL (P.J.)
Anterior lenticonus and Alport's syndrome.
Brit. J. Ophtal., 1966, 50, 390.

3 - ATTLEE (W.H.W.)
Three cases of recurrent hematuria occuring in one family
St. Bart. Hosp., J. 1901, 9, 41.

4 - AYOUB (E.M.), VERNIER (R.L.)
Benign recurrent hematuria.
Amer. J. Dis. Of Child. 1965, 109, 217.

5 - BEAUDOING (A.), GACHON (J.), GILBERTY (Y.), DIETERLEM (M.) et BERTOLO (J.)
Syndrôme d'Alport - Etude clinique et génétique.
Ann. Pédiat. (suppl. Sem. Hop. Paris) 1970, 17, 271.

6 - BEN ISHAY (D.), BIRAN (S.), ULLMANN (T.D.)
Familial nephritis.
Israel J. Med. Sc. 1967, 3, 106.

7 - BETTEZ (P.), BABAI (F.)
Lésions rénales du syndrôme d'Alport.
Ann. Anat. Path. 1968, 13, 277.

8 - CASSADY (G.), BROWN (K.), COHEN (M.), DE MARIA (W.)
Hereditary renal dysfunction and deafness.
Pediatrics. 1965, 35, 967.

9 - CASTLEMAN (B.)
Case record of the Massachussetts General Hospital
New Engl. J. Med. 1957, 257, 1231.

10 - CHAPPEL (J.A.), KELSEY (M.W.)
Hereditary nephritis
Amer. J. Dis. Child. 1960, 99, 401.

11 - CHAPTAL (J.), JEAN (R.), PAGES (A.), BONNET (H.)
Nephropathie hématurique familiale avec surdité.
Pediatrie, 1965, 20, 649.

12 - CHAVIS (R.M.), GROSHONG (T.)
Corneal arens in Alport's syndrome.
Am. J. Ophtalmol., 1973, 75, 793.

13 - CHAZAN (J.A.) et ZACKS (J.), COHEN (J.J.), GARELLA (S.)
Heriditary nephritis
Amer. J. Med., 1971, 5^{0}, 764-771.

14 - COHEN-SOLAL (J.), DELEPIERRE (F.), HERRAULT (A.)
A propos de deux familles atteintes de Syndrome d'Alport.
Ann. Pédiat. (suppl. Sem. Hop. Paris), 197^{0}, 17, 734.

15 - DELEPIERRE (M.M.)
Le Syndrome d'Alport et néphropathie hématurique sans surdité. Revue de la littérature - A propos de nouvelles familles atteintes de Syndrome d'Alport.
Thèse Médecine - Paris, 1969, n° 1026.

16 - DEMINIERE (C.)
Le syndrome d'Alport - Etude anatomo-pathologique - Microscopie optique et ultra-structure.
Thèse Médecine - Bordeaux, 1972, n° 233.

17 - DICKINSON (W.H.)
Diseases of the kidney and urinary derangements.
Longmans Green, London, 1875, part 2, 378.

18 - DOCKHORN (R.J.)
Hereditary nephropathy without desness.
Amer. J. Dis. Child. 1967, 114, 135.

19 - DUBACH (U.C.),MINDER (F.C.), ANTENER (I.)
Familial nephropathy and deafness. First observation of a family and close relatives in Switzerland.
Helv. Med. Acta 1966, 33, 36.

20 - EFRON (M.)
Familial hyperprolinemia.
New Engl. J. Med. 1965, 272, 1243.

21 - EPSTEIN (C.J.), SAMUD (M.A.), PIEL (C.F.), GOODMAN (J.R.), BERNFIELD (M.R.), KUSHNER (J.U.), ABLIN (A.R.)
Hereditary macrothrombocytopathia, nephritis and deafness.
Am. J. Med., 1972, 52, 299.

22 - FEINGOLD (J.) et BOIS (E.).
Génétique du Syndrome d'Alport. Néphropathie familiale avec surdité.
Humangenetik, 1971, 12, 29.

23 - FUHRMANN (W.)
Das syndrom der erblichen Nephropathie mit Innenohrschewerhörigkeit (Alport syndrom).
Deuts. Med. Wschr. 1963, 88, 525.

24 - GABOARDI (F.), EDEFONTI (A.), IMBASCIATI (E.), TARANTINO (A.), MIHATSCH (M.J.), and ZOLLINGER (H.U.).
Alport's syndrome (progressive heriditary nephritis)
Clinical nephrology, 1974, 2, 143.

25 - GOLDBLOOM (R.B.), FRASER (F.C.), WAUGH (D.), ARONOVITCH (M.), WIGLESWORTH (F.W.).
Hereditary renal disease associated with nerve deafness and ocular lesions.
Pediatrics, 1957, 20, 241.

26 - GOLDMAN (R.), HABERFELDE (G.C.)
Heriditary nephritis : report of a kindred.
New Engl. J. Med. 1959, 261, 734.

27 - GRAHAM (J.B.)
Chronic hereditary nephritis not shown to be partially sex linked.
Amr. J. Human. Genet. 1960, 12, 382.

28 - GREGG (J.B.), BECKER (S.F.)
Concomitant progressive deafness, chronic nephritis and ocular lens disease.
Arch. Ophtalm. Chicago, 1963, 69, 293.

29 - GRUNFELD (J.P.), BOIS (E.) et HINGLAIS (N.)
Progressive and non progressive heriditary chronic nephritis
Kidney intern., 1973, 4, 261.

30 - GUERRIER (Y.), DEJEAN (Y.)
Le syndrome familial néphropathie-surdité.
Rev. Laryng. 1964, 85, 925.

31 - GUTHRIE (L.G.)
Idiopathic or congenital hereditary and family hematuria.
Lancet, 1902, i, 1243.

32 - HINGLAIS (M.), GRUNFELD (J.P.), TROCONIS (L.), BOIS (E.).
Lésions ultra-structurales de la membrane basale glomérulaire dans les néphropathies héréditaires.
Actual. Nephrol. Hop. Necker·Flammarion éd.1973, p. 135.

33 - HOWE (H.G.), SMYTHE (C.M.)
Hereditary nephropathy associated with nerve deafness and ocular lesions.
Clin. Res. 1962, 10, 43.

34 - HURIET (C.), LARCAN (A.)
Les néphropathies familiales héréditaires (syndrome d'Alport)
Ann. Med. Nancy, 1965, 498.

35 - HURST (A.F.)
Hereditary familial congenital hemorragic nephritis occuring in sixteen individuals in three generations.
Guy's Hosp. Rep. 1923, 73, 368.

36 - JARRIAU (P.).
Néphropathie hématurique chronique familiale avec surdité.
Arch. Franç. Ped. 1965, 22, 1128.

37 - JOHNSON (W.J.), HAGAN (P.J.), DANVILLE (P.A.)
Hereditary nephropathy and loss of hearing.
Arch. Otolaryng. 1965, 82, 166.

38 - JULIEN-MARIE, ROYER (P.), HABIB (R.), MATHIEU (H.), REVEILLAUD (R.J.),
La néphropathie hématurique héréditaire avec surdité.
Sem. Hop.Paris, 1960, 36, 552.

39 - KAUFMAN (D.B.), Mc INTOSH (R.M.), SMITH (F.G jr.) et VERNIER (R.L.).
Diffuse familial nephropathy : a clinico-pathological study.
J. Pediat., 1970, 77, 37.

40 - KIDD (J.)
The inheritance of Bright's disease of the kidney.
Practiotioner 1882, 29, 104.

41 - KNEPSHIELD (J.H.)
Hereditary chronic nephritis complicated by nephrotic syndrome..
Arch. intern. Med., 1968, 122.

42 - KOPELMAN (H.), ASATCOR (A.M.), MILNE (M.D.)
Hyperprolinemia and hereditary nephritis.
Lancet, 1964, ii, 1075.

43 - KRICKSTEIN (H.I.), GLOOR (F.J.), BALOGH (Kjr),
Renal pathology in hereditary nephritis with nerve deafness.
Arch. Path. 1966, 82, 506.

44 - MAC CONVILLE (J.M.), WEST (C.D.), MAC ADAMS (A.J.).
Familial and non familial benign hematuria.
J. Pediat., 1966, 69, 207.

45 - MARIN (O.S.M.), TYLER (H.R.)
Hereditary interstitial nephritis associated with polyneuropathy.
Neurology, 1961, 11, 999.

46 - MARKS (M.I.), DRUMMOND (K.N.)
Benign familial hematuria.
Pediatrics, 1969, 44, 590.

47 - MORIN (M.), GRAVELEAU (J.), SCHIMMEL (H.), GREMY (F.), TESTARD (R.)
Néphropathie hématurique familiale
Sem. Hop. Paris, 1958, 34, 907.

48 - MORTON (N.E.)
Further scoring types in sequential linkage tests with a critical review of autosomal and partial sex linkage in man
Amer. J. Human. Genet., 1957, 9, 55.

49 - MULROW (P.J.), ARON (A.M.), GATHMAN (G.E.), YESNER (R.), LUBS (H.A.).
Hereditary nephritis : Report of kindred.
Amer. J. Med. 1963, 35, 737.

50 - MYERS (G.J.) et TYLER (H.R.). The etiology of deafness in Alport's syndrome.
Arch. Otolaryng., 1972, 96, 333.

51 - NAFFAH (J.)
Sur un Syndrome familial de néphropathie avec surdité (Etude clinique et génétique).
Thèse Paris, 1956, n° 1.

52 - NICHOL (K.P.), MILLER (A.)
Hereditary nephritis and deafness.
Lancet, 1965, i, 857.

53 - NIETH (H.)
Beitragzum syndrom der hereditaren hematurie.
Nephropathie und Schewhorigkeit. Deuts. Ges. Inn. Med., 1959, 65, 664.

54 - NIEWIAROWSKI (S.), POPLAWSKI (A.), PROKOPOWICZ (J.)
Abnormalities of platelet function and ultrastructure in macrothrombocytie thrombopathia.
Scand. J. Haemat. 6, 377, 1969.

55 - ONISAWA (J.), SATO (H.), SUZUKI (Y.), TAKATSU (T.)
Aminoaciduria in Alport's syndrome.
Paediat. Univ. Tokyo 1965, 71, 9.

56 - PERKOFF (G.T.), STEPHENS (F.E.), DOLOWITZ (D.A.), TYLER (F.H.),
A clinical study of hereditary interstitial pyelonephritis.
Arch. Int. Med. 1951, 88, 191.

57 - PERKOFF (G.T.), NUGENT (C.H.), DOLOWITZ (D.A.), STEPHENS (F.E.), CARNES (W.H.), TYLER (F.H.).
A follow up study of hereditary chronic nephritis.
Arch. Int. Med. 1958, 102, 733.

58 - POLI (M.)
Néphropathie bilatérale familiale à évolution chronique.
Helv. Med. Acta. 1955, 22, 109.

59 - PREUS (M.)et FRASER (F.C.),
Genetics of hereditary nephropathy with deafness (Alport's disease).
Clin. Genet,,1971, 2, 331.

60 - PURRIEL (P.), DRETS (M.), PASCALE (E.), CESTAUN (R.S.), BORRAS (A.), FERREIRA (W.A.), DE LUCCA (A.), FERNANDES (L.) :
Familial hereditary nephropathy (Alport's syndrome)
Am. J. Med., 1970, 49, 753.

61 - ROBIN (E.D.), GARDNER (F.H.), LEVINE (S.A.)
Hereditary factors in chronic Bright'disease. A study of two affected kindreds.
Am. Physicians, 1957, 70,140.

62 - ROME (L.), CUPPAGE (F.E.), VERTES (V.)
Familial hematuria nephritis
Pediatrics, 1966, 38, 808.

63 - ROGERS (P.W.), KURTZMAN (N.A.), BUNN (S. M Jr) et WHITE (M.G.)
Familial benign essential hematuria
Arch. Intern. Med. , 1973,131.

64 - ROYER (P.), FREZAL (J.)
Les néphropathies héréditaires.
J. Urol. Nephrol., 1965, 71, 47.

65 - SACREZ (R.), GEISERT (J.), GIGONNET (J.M.) et LIMAMMESTIRI (G.),
Le syndrôme d'Alport.
J. Med. Strasbourg, 1970, 1, 533.

66 - SCHAFER (I.A.), SCRIVER (C.R.), EFRON (M.L.)
Familial hyperprolinemia, cerebral dysfunction and renal anomalies occuring in a family with hereditary nephropathy and deafness.
New Engl. J. Med. 1962, 267, 51.

67 - SCHNEIDER (R.G.)
Congenital hereditary nephritis with nerve deafness.
New Yord J. Med., 1963, 63, 2644.

68 - SHAW (R.F.), GLOVER (R.A.)
Abnormal segregation in hereditary renal disease with deafness.
Amer. J. Human, Genet. 1961, 13, 89.

69 - SPEAR (G.S.)et SLUSSER (R.J.)
Alport's syndrome. Emphasizing electron microscopic studies of the glomerulus.
Am. J. Path., 1972, 69, 213.

70 - SPEAR (G.S.)
Alport's syndrome : a consideration of pathogenesis.
Clinical nephrology, 1973, 1, 336.

71 - SOHAR (E.)
Renal disease, inner ear deafness and ocular changes. A new heredo familial syndrome.
Arch. Int. Med. 1956, 97, 627.

72 - STURTZ (G.S.), BURKE (E.C.)
Syndrome of hereditary hematuria, nephropathy and deafness
Proc. Staff. Meet. Mayo clinic. 1958, 33, 289.

73 - TISHLER (P.V.) et ROSNER (B.)
The genetics of Alport's syndrome. In Birth Defects Original Article Series (The fifth Conference on the clinical delineation of birth defects, 1972).

74 - VALDES RUIZ (M.), PASCUAL-LEONE PASCUAL (A.), GIGES JUAN (M.) ABELLA LLAGER (A.)
Enfermedad renal congenita con sordera nerviosa en una familia
Rev. Clin. Esp., 1966, 102, 197.

75- VAN BUCHEM (F.S.P.), BEETSTRA (A.)
Hereditary renal disease associated with deafness. Alport's syndrome.
Acta Med. Scandin., 1966, 179, 319.

76- WASSERMAN (E.), SCHWARZ (F.), WACHSTEIN (M.), LANGE (K.)
Diagnostic value of serum complement determination in hereditary glomerulonephritis.
J. Lab. Clin. Med., 1965, 65, 589.

77- WEISS (H.J.)
Platelet agregation, adhesion and adenosine diphosphate release in thrombopathia (platelet factor 3 deficiency).
Am. J. Med., 1967, 43, 570.

78- WEST (C.D.), NORTHWAY (J.D.), DAVIS(W.C.)
Serum levels of beta 1 c globuline. A complement component in the nephritides, lipoidnephrosis and other conditions.
J. Clin. Invest., 1964, 43, 1507.

79- WHALEN (R.E.), MAC INTOSH (H.D.)
The spectrum of hereditary renal diseases.
Amer. J. Med., 1962, 33, 282.

80- WHITE (R.H.R,), PARSONS (V.), WALTER (F.P.)
The renal disorder in Alport's syndrome.
Guy's Hosp. Report., 1964, 113, 179.

81- WILLIAMSON (D.A.J.)
Alport's syndrome of hereditary nephritis with deafness.
Lancet, 1961, ii, 1321.

82- VON SAMELSOHN (F.)
Uber hereditare Nephritis und uber den Hereditats begriff im Allgemeinen.
Virchows Arch. path., 1873, 59, 257.

83 - WOOD (T.J.), KNIGHT (L.W.)
A family with Alport's syndrome of hereditary nephritis and deafness.
Aust. Ann. Med., 1966, 15, 227.

84 - The 11 th report of the human kidney transplant registry
J. Amer. med. Ass., 1973, 226, 1197.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Devant l'effigie d'Hippocrate, en présence des Maîtres de cette Faculté et de mes condisciples.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai gratuitement mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés ; et mon état ne servira ni à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois déshonnoré et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

TABLE DES MATIERES

Page

- INTRODUCTION 1

- OBSERVATIONS 6

- ETUDE CLINIQUE 23

- ANATOMIE PATHOLOGIQUE 37

- GENETIQUE 51

- PATHOGENIE 58

- CONCLUSIONS 63

- BIBLIOGRAPHIE 66

- SERMENT D'HIPPOCRATE 75